

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N° 26

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Madame BERTRAND
née BASLÉ Andrée-Françoise

le 4 Septembre 1942 à CHATEAU-GONTIER (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le 22 DEC. 1970

A PROPOS DE 6 CAS DE
TRISOMIE 13

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Madame BERTRAND

née BASLE Andrée-Françoise

le 4 Septembre 1942 à CHATEAU-GONTIER (Mayenne)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE 6 CAS DE
TRISOMIE 13

Président : Monsieur le Professeur DELAITRE

RADUITS MIXTES DE MEDICINE
ET DE PHARMACIE D'ANVERS

THÈSE

présentée

DOCTORAT EN MÉDECINE

Division d'Etat

1887



A PROPOS DE 6 CAS DE
TRISOMIE 13

par M. J. J. VAN DER WOUDE, Docteur en Médecine

ACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE d'ANGERS

16, boulevard Daviers - 88.76.22

DOYEN : M. RENIER 19, rue La Fontaine
 ASSESSEUR : M. GERMAIN 18, quai des Carmes
 SECRETAIRE : M. MAILLEUX 23, rue Rousseau

DOYEN Honoraire : M. ROUCHY 1, place de Lorraine

Professeurs Honoraires	{	M. AMSLER	8, rue de Bel Air
		M. DAVID	6, rue de la Gare
		M. HY	4 bis rue Hanneloup
		M. ROUSSEAU	12 bis, rue des Arènes

PROFESSEURS TITULAIRES

M. COTTIN	26, rue des Arènes ANGERS	Chimie Générale
DELAITRE	20, avenue Vauban ANGERS	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	7, rue Thiers CHATEAU GONTIER	Pharmacie chimique
FRESSINAUD	5, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Clinique Médicale B
GERMAIN	18, quai des Carnes ANGERS	Botanique et Cryptogamie
GOYER	12, rue Rabelais ANGERS	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	6, av. Foulques Nerra Parc de la Haye AVRILLE	Biophysique Médicale
GUNTZ	16, rue La Fontaine ANGERS	Anatomie
HERISSET	Résidence des Plantes ANGERS	Matière Médicale
HERMANN	21, rue du Quinconce ANGERS	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	27, rue Hoche - ANGERS	Chimie analytique
LAFARGUE	67, rue du Bellay ANGERS	Pharmacie Galénique
MARTIN	17, rue Hanneloup ANGERS	Pathologie chirurgicale
MENARD	BECON les GRANITS	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	18, rue Rabelais ANGERS	Clinique Chirurgicale A
OURY	66, rue Rabelais ANGERS	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	19, rue Paul Bert ANGERS	Clinique Médicale A
RENIER	19, rue La Fontaine ANGERS	Clinique Rhumatologique
RQUCHY	1, place Lorraine ANGERS	Clinique Gynécologique et obstétricale
SIMARD	Résidence ANJOU Bt B Rte des Ponts de Cé - ANGERS	Anatomie Pathologique.

PROFESSEUR TITULAIRE à TITRE PERSONNEL

HOCQUET	5 Domaine de la Croisette BOUCHEMAINE	Parasitologie
---------	--	---------------

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	PARSY	35, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	O.R.L.
	PERTUS	La Chêneraie ST GEMMES/LOIRE	Urologie
	ROGNON	49, Bd du Roi René ANGERS	Chirurgie Générale

AGREGES

MM.	GODLEWSKI	50, rue de Chateaudun PARIS 9ème	Neurologie
	TESTARD	2, Place André Leroy ANGERS	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ALLAIN	6, avenue Pasteur ANGERS	Pharmacologie
	AUGEREAU	132, Bd Montparnasse PARIS 14ème	Pharmacodynamie
	BONNIOT	74, av. du Cdt Ménard AVRILLE	Clin. Médicale B
	CAVELLAT Mme	8, Domaine de la Croisette BOUCHEMAINE	Anesthésie-Réanimation
	CAVELLAT	" " " " " "	Anesthésie-Réanimation
	CARON	35, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Electroradiologie
	COULLAUD	25, rue d'Alsace ANGERS	Physiologie
	EMILE	4, Place de Lorraine ANGERS	Neurologie
	FRESNEAU	38, Place Bichon ANGERS	Médecine Interne
	GIRAULT	41, rue de Belgique ANGERS	Biochimie Médicale
	GROSIEUX	50, Bd du Roi René ANGERS	Gynécologie-Obstétrique
	HUREZ	16, Esplanade du Val d'Or AVRILLE	Hématologie-Immunologie
	HUYGHUES-		
	DESPOINTES	10, avenue Jean Lurçat AVRILLE	Biochimie Médicale
	JOUBAUD	9, rue Proust ANGERS	Méd. Gén. et Expérimentale
	LARGET-PIET	29, rue des Arènes ANGERS	Pédiatrie génétique
	PILLET	18, rue de l'étenduère ANGERS	Anatomie
	PILLOT	307, route de Paris ANGERS	Bactériologie
	PLANE	39, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Chirurgie Générale
	PRELOT Mlle	11, rue du Dr Goujon PARIS 12ème	Physiologie-Zoologie
	SCHNITZLER Mme	2, rue Gay Lussac ANGERS	Dermatologie-Vénérologie
	QUERO Mlle	90, avenue de Neuilly 92-NEUILLY/SEINE	Microbiologie
	TADEI	18, avenue des Marronniers ERIGNE	Méd. générale et Cardiologie

DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

LARRA	18, rue La Fontaine ANGERS	Histologie
MARTIN FRERE	4, avenue Herbillon 94-ST MANDE	Chimie Générale et Minérale
RIBERI	6, rue Bigot ANGERS	Médecine Interne
THUILLIER	6, Place W. Churchill 92-NEUILLY/SEINE	Chimie Biologique
VALTON	6, Allée des Bouvreuils, Domaine de St François d'Assise 78-LA CELLE	
	ST CLOUD	Médecine légale
WARTEL	Clin. du Domaine de Vontes 37-ESVRES	Psychiatrie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545913_0004

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la
Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A MON MARI

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

A MES BEAUX - PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur DELAITRE
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

dont nous avons été l'élève.

Il nous a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de cette Thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre respect et de notre gratitude.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur PERREAU
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons été son externe.

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué et pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé.

Monsieur le Professeur SIMARD
Professeur d'Anatomie-Pathologique
Biologiste des Hôpitaux

Qui fut notre Maître à la Faculté.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Docteur LARGET-PIET
Maître de Conférence Agrégé

Pour l'aide qu'il a bien voulu apporter à l'accomplissement de ce travail.

Il a su nous faire connaître la génétique.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

TIJO et LEVAN, en 1956, établissaient de façon définitive le caryotype humain, soit 46 chromosomes, groupés par paires. Les 23 paires chromosomiques se divisent elles-mêmes en 2 groupes : 22 paires d'autosomes et 1 paire de gonosomes : X X pour la femme, X Y pour l'homme. Chaque paire de chromosomes est composée d'un chromosome maternel et d'un chromosome paternel.

Dès 1959, TURPIN, LEJEUNE et GAUTHIER ouvraient une nouvelle page de la pathologie médicale, en découvrant la première aberration chromosomique : la trisomie 21.

L'année suivante, en 1960, PATAU, SMITH, THERMAN, INHORN et WAGNER individualisaient la trisomie 13.

Selon la classification établie à Denver en 1960, on classe les chromosomes selon leur taille, la première paire étant la plus grande (N° 1), la dernière paire la plus petite (N° 22). PATAU classerait plutôt les chromosomes suivant la place de leur centromère, ce qui réaliserait 7 groupes allant de A à G. :

le groupe A ou chromosomes		1 - 2 - 3
"	B	" 4 - 5
"	C	" 6 à 12 et X
"	D	" 13 - 14 - 15
"	E	" 16 - 17 - 18
"	F	" 19 - 20
"	G	" 21 - 22 et Y

La présence d'un chromosome normal autosomique en excès caractérise une trisomie autosomique. La trisomie 13 ou D, suivant le mode de classification adopté, est remarquable par l'accumulation de malformations graves intéressant de nombreuses viscères et par son caractère léthal.

Tant est évocateur le tableau clinique, que l'on a pu porter le diagnostic rétrospectif de trisomie 13, à diverses publications antérieures d'enfants monstrueux, le premier cas décrit paraissant être celui d'un " monstre sans yeux " rapporté par BARTHOLIN en 1957 . De même, MILLER, en 1963, a rapproché les lésions malformatives de la face et de l'encéphale, observées fréquemment dans une trisomie 13 , des lésions cérébrales congénitales décrites par KUNDRAT, en 1882, sous le terme d'arhinencéphalie.

On dénombre, actuellement, plus d'une centaine de cas publiés.

OBSERVATIONS



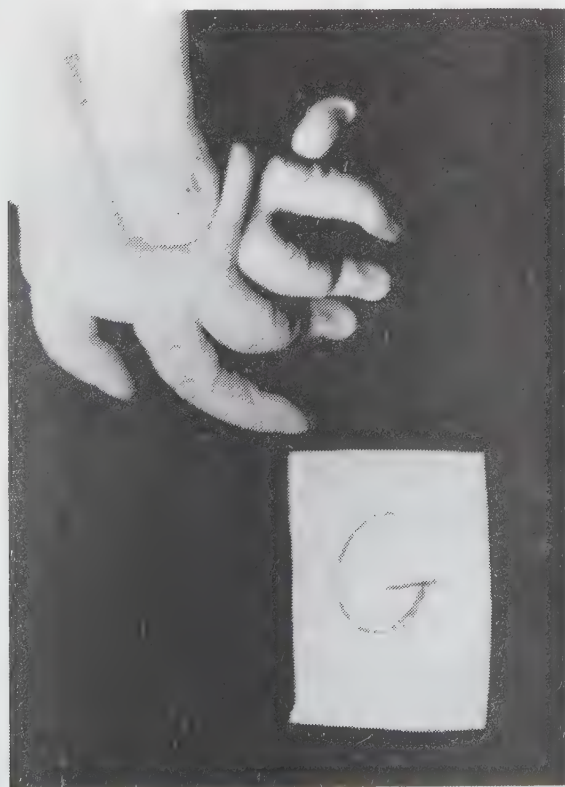
Obs. n° 5

Enfant Trisomique - Vue d'ensemble



Obs. n° 1

" Gueule de Loup "



Obs. n° 1

Hexadactylie

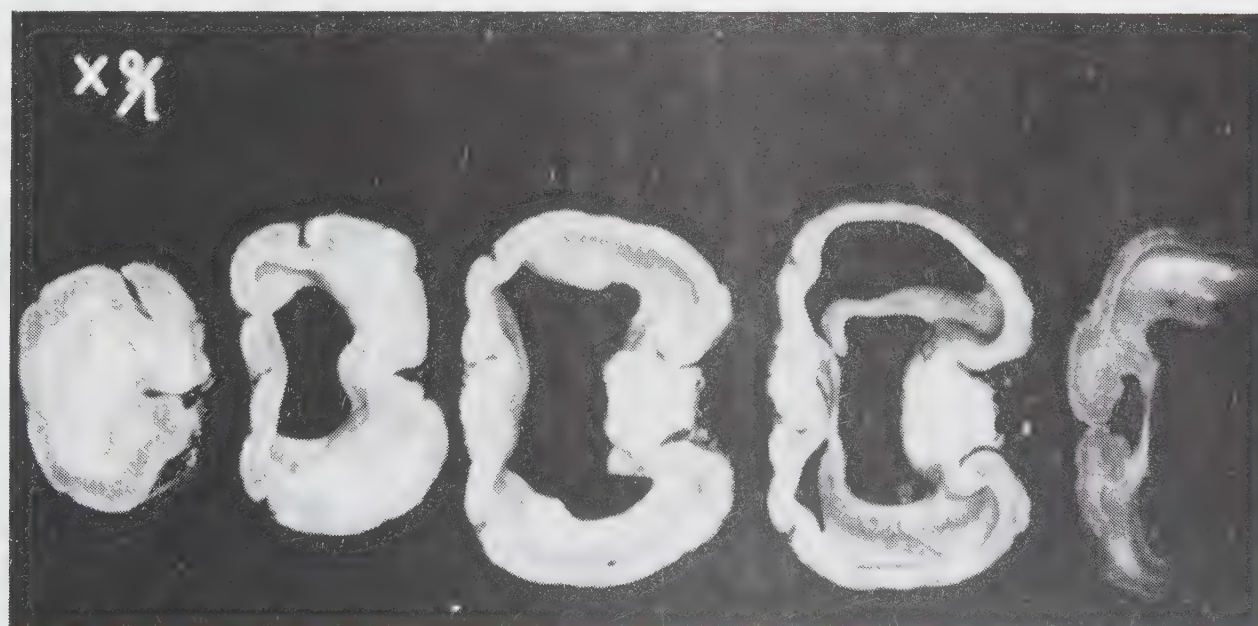


Obs. n° 6

Aplasie du Vertex



Obs. n° 6 : TRISOMIE 13 par TRANSLOCATION D - D



Obs. n° 5 : COUPE de l'HOLOPROSENCEPHALE



1



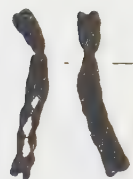
2



3



4



5



6



7



8



9



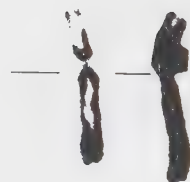
10



11



12



X

X



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22

TRISOMIE 13 Libre

OBSERVATION N° 1

Jean G. ..., est né le 18 Janvier 1968. Il est le 4ème enfant d'une fratrie comprenant une fille de 8 ans et un garçon de 5 ans, bien portants. Un enfant est décédé à la naissance (circulaire du cordon) . La mère avait 34 ans et le père 35 ans ; aucun lien de parenté ne les unit. La mère n'a jamais fait d'avortement, n'a pas subi de traitement radiothérapique, ni examens radiologiques particuliers.

La grossesse a été normale ; dans les premiers mois de celle-ci, la mère aurait absorbé un progestatif : Lutogynestryl. L'accouchement s'est effectué sans incident : l'enfant a crié aussitôt, il pesait 3 080 gr., sa taille était de 52 cm, son périmètre crânien de 34 cm.

On est frappé d'emblée par un ensemble malformatif majeur :

.. le crâne est petit avec aplasie des saillies frontales et front fuyant. Il existe un bec de lièvre bilatéral réalisant un aspect de "gueule de loup".

- les globes oculaires sont petits
- le mitroretrognathisme est net
- les oreilles sont implantées bas et le pavillon est malformé.
- le nez est aplati à la racine.
- les sutures osseuses sont disjointes, en particulier, la suture postérieure, et de ce fait, les fontanelles antérieures et postérieures communiquent.

.. les mains présentent d'importantes anomalies :

- à gauche : une hexadactylie cubitale avec clinodactylie est notée.
- à droite : l'hexadactylie cubitale existe également, associée à une symphalangie du 5è et 6è doigts.

- les ongles sont étroits et hyperconvexes en forme de "tuile-canal".
- au niveau des pieds, il existe une hyperlaxité ligamentaire associée à une implantation anormale en varus du gros orteil.

.. au niveau du tronc, on ne note pas de malformation apparente.

L'étude des organes génitaux externes met en évidence un hypospadias et une cryptorchidie bilatérale.

L'évolution est défavorable car l'enfant décède au bout de deux jours. Il présente un ictère qui s'intensifie rapidement. Cet ictère ne peut être imputé à une incompatibilité sanguine, l'enfant comme sa mère, étant du groupe A⁺ et le test de Coombs étant négatif. L'enfant présente également trois crises convulsives généralisées avec troubles respiratoires et cyanose, aboutissant à la mort.

L'examen caryotypique est réalisé selon la microméthode sanguine habituelle, à partir de leucocytes. Il met en évidence une anomalie homogène : toutes les cellules possèdent 47 chromosomes, le chromosome surnuméraire étant du groupe D. Le diagnostic de trisomie 13 libre est assuré, 47, X Y , D⁺.

L'étude anatomique a révélé l'existence d'une cardiopathie associant :

- . un canal artériel
- . un volumineux trou de Botal

La segmentation des poumons était anormale.

Il n'y avait pas de malformations testiculaires et en particulier pas d'agénésie épidydaire.

Par contre, l'étude de l'encéphale a montré l'absence de lobes olfactifs.

OBSERVATION N° 2

Jean-Christophe M. ... est adressé dans le Service de pédiatrie le 13 Juillet 1969, jour de sa naissance.

Les trois autres enfants âgés de 18, 16 et 12 ans sont en bonne santé. Aucun avortement antérieur n'a eu lieu. Le Père a 42 ans, la mère 37 ans; ils sont bien portants. Ce dernier enfant est né au 8ème mois d'une grossesse apparemment normale, on n'a pas de précision quant aux circonstances et au déroulement de l'accouchement.

A la naissance, cet enfant pesait 2 200 gr, sa taille était de 44 cm et son périmètre crânien de 31 cm.

Il présentait un ensemble malformatif important :

- au niveau de l'extrémité céphalique, l'aspect du visage était grossier associant un bec de lièvre complet avec fissure palatine réalisant la véritable " gueule de loup " , Une microphthalmie, un microrétrognathisme et des oreilles inégales, implantées bas et mal ourlées.
- le tronc présentait une volumineuse omphalocèle avec présence à l'extérieur de la cavité péritonéale d'anses grêles et de mésentère.

Par ailleurs, on constatait une cryptorchidie et une hypoplasie de la verge.

- les membres étaient le siège d'anomalies : d'une hexadactylie cubitale à la main gauche ; les pieds étaient déformés associant une saillie anormale du talon et une convexité de la sole plantaire.

L'examen était négatif : aucune cardiopathie n'était audible, le foie et la rate étaient normaux. L'examen neurologique décelait une légère hypotonie, mais de bons réflexes archaïques.

L'évolution fut rapidement mortelle ; en effet, on décida de pratiquer une intervention chirurgicale pour réduire l'omphalocèle, et à la 10ème heure, une détresse respiratoire s'installa brutalement entraînant le décès.

L'examen nécropsique de ce nouveau-né compléta l'observation clinique :

- . on découvrit une cardiopathie congénitale associant une C I A, une C I V haute, un tronc artériel commun d'où naissaient les artères coronaires et les artères pulmonaires, enfin une dilatation ventriculaire droite.
- . ce nouveau-né était porteur d'un mesenterium commune.
- . L'encéphale ne possédait pas de bandelettes objectives.

OBSERVATION N° 3

L'enfant Dominique C. ..., de sexe féminin, est adressée dans le Service de Pédiatrie le 13 Aout 1969, jour de sa naissance.

C'est le 4ème enfant : le premier est né prématurément au terme de 7 mois $1/2$, les deux autres à terme. Aucun avortement n'a eu lieu. Les trois enfants sont en bonne santé et indemnes de toutes malformations. Le père a 38 ans, la mère 37, ils sont également bien portants, non consanguins et n'ont jamais eu de traitement radiothérapique et n'ont pas subi d'examens radiologiques particuliers.

Dominique est née prématurément à 7 mois $1/2$. A part une hydramnios, la grossesse a été normale et l'accouchement s'est déroulé sans incident : l'enfant a crié aussitôt et son état n'a pas nécessité de réanimation. A la naissance, elle pèse 1 800 gr., sa taille est de 42 cm, son périmètre crânien de 29 cm.

On est frappé d'emblée par un complexe malformatif important associant :

- 1°/ un aspect grossier du visage : la microcéphalie est certaine (29 cm) ; le nez est épaté, légèrement busqué ; il existe une discrète microphthalmie ; les oreilles sont mal ourlées et implantées bas. On ne note ni bec de lièvre, ni fissure palatine.
- 2°/ une extrophie vésicale avec un épispadias de l'urètre externe, complètement ouvert à la partie supérieure de la vulve.
- 3°/ et enfin, une clinodactylie, mais pas d'hexadactylie aux membres supérieurs.

L'examen de l'enfant ne décelait ni souffle cardiaque,

ni tachycardie. La palpation de l'abdomen percevait l'existence de petites masses bilatérales au niveau de la fosse iliaque droite.

L'examen neurologique ne retrouvait pas les réflexes archaïques et montrait une hypotonie importante (angle poplité à 160°).

L'évolution a été marquée par la constatation à la 48ème heure, d'une hypoglycémie majeure à 0,25 g/litre. Celle-ci a été corrigée par un sérum glucosé à 18 % et de glucagon. D'autre part, l'évacuation méconiale s'est faite avec retard, puisqu'elle n'a débuté qu'au 3ème jour de la vie. La radio abdominale sans préparation, montrait un abdomen uniformément gris.

Enfin, des pauses respiratoires avec cyanose apparaissaient et c'est au cours de l'une d'elles que le décès survenait.

La vérification anatomique a pu être possible et a précisé l'observation clinique :

- le tube digestif est normal
- le foie est hypertrophié, mais sans lésions histologiques.
- le rein droit est hypertrophique : histologiquement, il existe une lobulation foetale avec un cortex immature, et une discrète ébauche de lobulations kystiques sous capsulaires. Les voies excrétrices sont normales. Le rein gauche ne présente aucune anomalie.
- le pancréas a un parenchyme congestif, en grande partie autolysé.
- Il existe également une autolyse des surrénales.
- Le coeur est le siège d'anomalies importantes : le canal artériel est perméable, il existe une C I A très large, et une C I V discrète et haut située.
- Enfin, l'étude de l'encéphale révèle l'absence de bandelettes objectives.

L'examen caryotypique est réalisé, selon la microméthode sanguine habituelle, à partir de leucocytes. L'analyse des cellules étudiées a montré l'existence d'une trisomie 13 libre et homogène : 47, XX, D⁺

OBSERVATION N° 4

L'enfant Joël B. ... est né à son domicile le 14 Octobre 1969. C'est le 3ème enfant de la fratrie.

Les parents, non consanguins, sont en bonne santé . Le père d'un premier mariage a eu 8 enfants dont 2 mort-nés en 1956 et en 1961, et 2 décédés : l'un à un mois en 1957, l'autre à 15 jours en 1959, dans un hopital rural. La cause de ces décès n'a pu être précisée. Un autre enfant a eu deux pieds bots dont il a été opéré, il a actuellement 18 ans et est en bonne santé.

La mère de son premier mariage a eu deux enfants actuellement âgés de 9 et 6 ans $1/2$. De l'union actuelle, 2 autres enfants, un garçon de 4 ans $1/2$ et une fille de 2 ans $1/2$ sont en bonne santé.

L'âge des parents n'a pu être précisé.

La grossesse et l'accouchement ont été normaux. L'enfant est né à terme, avec un poids de 3.100 gr. Il a crié immédiatement. La présence de malformations le fait adresser le jour même à l'Hôpital du Mans.

Dès son admission, on notait :

- une microcéphalie modérée (34 cm) avec aplasie du vertex
- un nez volumineux et épaté
- des paupières closes laissant échapper un pus conjonctival
- une syndactylie de la main droite au niveau des 2è et 3è doigts
- un pied bot à gauche.

L'auscultation cardiaque était normale.

Devant cet aspect malformatif, le diagnostic de trisomie 13 est évoqué et l'étude du caryotype est demandée. Elle confirme le

diagnostic clinique.

Certains examens complémentaires avaient été faits :

- . l'électrophorèse de l'hémoglobine montrait une hémoglobine migrant au niveau de Hb foetale de référence. Son taux de résistance à la dénaturation alcaline est de 76 %.
- . La recherche de projections Feulgen + sur les noyaux des polynucléaires n'a pu être menée à bien.

L'enfant devait décéder au 23ème jour de sa vie. L'infection conjonctivale importante à pyocyanique et staphylocoque rendit impossible un examen oculaire.

L'autopsie, faite le jour de sa mort, montrait :

- . une cardiomégalie avec augmentation des cavités droites
- . une dextrocardie avec pointe à droite, ventricule gauche à droite avec un orifice auriculo-ventriculaire comportant une valve tricuspide.
- . l'aorte naît du ventricule gauche anatomique, et elle est en position antérieure. Il existe une coarctation étroite et serrée.
- . l'artère pulmonaire naît du ventricule droit anatomique, elle est en position postérieure.
- . Un canal artériel sous strictural est perméable.
- . Il existe une grosse communication interauriculaire de type " ostium secundum " , et une communication interventriculaire punctiforme sous les sigmoïdes pulmonaires.
- . La paroi du ventricule gauche est hypertrophiée.

Le reste de l'examen viscéral retrouve :

- un infarctus pulmonaire
- un gros foie congestif
- une polykystose rénale.

L'examen caryotypique est réalisé selon la méthode sanguine habituelle à partir de leucocytes. L'analyse des cellules étudiées montre l'existence d'une trisomie 13 libre et homogène :

47 , X Y D⁺

OBSERVATION N° 5

Lucie M., est née le 27 Octobre 1969 au terme d'une grossesse pratiquement normale.

Sa mère est âgée de 39 ans, son père de 49 ans. Ils sont bien portants ainsi que les six autres enfants tous normalement constitués.

La mère n'a jamais eu d'accouchement prématuré ou d'avortement. Une notion de prise de médicaments, ou d'exposition aux rayons n'a pu être mise en évidence.

L'enfant est directement adressée au Service des Prématurés en raison :

1°/ - d'une hypotrophie congénitale. En effet, au terme de 40 semaines, elle ne pèse que 2 030 gr et sa taille est de 45 cm.

2°/ - d'importantes malformations.

Celles-ci sont multiples et caractéristiques.

... au niveau de l'extrémité céphalique, on note :

- une microcéphalie, le périmètre crânien est de 24 cm avec hypoplasie des régions frontales et temporales.
- un bec de lièvre bilatéral avec division palatine complète réalisant une véritable "gueule de loup"
- une aplasie des os propres du nez
- une microphthalmie extrême : le globe oculaire est perçu mais l'enfant ouvre rarement les yeux
- une implantation basse des oreilles et un pavillon mal ourlé
- un hémangiome cutané occipital mais pas d'ulcération du cuir chevelu dans la région du vertex.

... le cou est court

... le thorax est long et étroit, sans entonnoir, ni carène.

... L'abdomen et l'ombilic sont normaux, les fosses lombaires sont libres. Les organes génitaux externes sont normaux pour une fille.

... Au niveau des membres, on retrouve :

- une hexadactylie cubitale bilatérale et un pli palmaire transverse au niveau des mains.
- une déviation en varus des orteils;
- une syndactylie du 1er et 2è orteils gauches avec un bourgeon supplémentaire sur le 3è.
- Il n'existe pas de déformation en piolet.
- On ne retrouve pas non plus de luxation des hanches.

... La peau est sèche, squameuse et pâle.

L'examen viscéral est pauvre :

- L'auscultation cardiaque, outre une tachycardie, ne décèle aucun signe en faveur d'une malformation.
- L'auscultation pulmonaire est normale.

L'examen neurologique est, par contre, très perturbé.

L'enfant a crié dès sa naissance, mais a présenté peu de temps après des crises de cyanose.

L'hypotonie est extrême et le demeurera jusqu'au décès.

Les réflexes archaïques sont retrouvés, mis à part le réflexe de succion qui apparaît au bout d'un mois.

L'étude radiologique révèle :

. au niveau du thorax

- (I) une ombre cardiaque globuleuse modérément augmentée de volume
- (II) un semis micronodulaire de deux champs pulmonaires
- (III) une rétraction des 3è et 5è côtes du côté droit.

. au niveau du squelette

- (I) un crâne dont l'ossification de la voûte est normale mais avec une agénésie du massif ethmoïdo-nasal
- (II) une non-ossification des doigts surnuméraires, et une inexistence de syndactylie des phalanges des orteils droits.
- (III) l'inexistence également des points d'ossification fémoraux inférieurs et tibial supérieur

L'examen ophtalmologique retrouve la microcéphalie et une microcornée.

Il existe également un colobome irien inférieur, et des opacités cornéennes.

La rétine est inexplorable . Les anomalies sont bilatérales.

L'évolution se maintient pendant 3 mois et 10 jours .
L'enfant prend très peu de poids puisqu'elle pèse 3 000 gr à 3 mois.

24 heures avant son décès, sont apparus : des selles molles, une anorexie croissante et une déshydratation modérée.

On attribue son décès à une fausse route.

Certains examens complémentaires ont pu être pratiqués chez cette enfant.

- (1) une numération sanguine montrant des G.R. à 5 360 000
des G.B. à 16 000 dont
61 Polynucléaires
1,5 Eosinophiles
32,5 monocytes
des plaquettes à 85 000
- (2) une recherche d'hémoglobine foetale :
l'hémoglobine totale est de 12,6 g %
l'hémoglobine foetale est de 41 g %

l'hémoglobine A₂ est normale

il n'y a pas de fraction anormale de l'hémoglobine

L'examen caryotypique est réalisé selon la micro-méthode sanguine habituelle, à partir de leucocytes sanguins. Il met en évidence une trisomie 13 homogène et libre : 47, X X, D⁺

La vérification anatomique a précisé l'étude clinique :

Macroscopiquement

... au niveau du thorax :

- le coeur présente . une C I A, mais pas de C I V
 - . une hypertrophie ventriculaire gauche, sans dilatation
 - . une origine aortique ne présentant que deux valvules sigmoïdes, réalisant une bicuspidie
- les poumons ont quelques petites scissures anormales
- le thymus est très petit
- l'oesophage est normal, ainsi que sa jonction cardio-tuberositaire.

... au niveau de l'abdomen :

- le péritoine est normalement segmenté
- l'estomac est considérablement dilaté, mesurant 12 cm de haut, 6 cm de large, 4 cm d'épaisseur. La paroi est très amincie. Cette énorme dilatation gastrique est secondaire à une sténose du pylore. Le canal pylorique , filiforme, mesure 1 cm de long.
- le reste du tube digestif est normal.
- le foie présente des scissures anormales , il est de couleur jaune-chamois, le pédicule hépatique et la vésicule biliaire sont normaux.
- le pancréas possède quelques plages rougeâtres, à limites floues, au niveau de la queue.
- les reins ont conservé leur lobulation foetale, anormalement, les hiles et les uretères sont normaux.
- les surrénales sont apparemment normales, bien que petites.
- les organes du petit bassin, et en particulier, les organes génitaux sont normaux.

... au niveau de l'encéphale :

on note une masse de tissu cérébral ne présentant ni scissure inter-hémisphérique, ni circonvolutions, parcourue en superficie par de nombreux et volumineux vaisseaux.

A la coupe, ce tissu cérébral de faible épaisseur, entoure un volumineux ventricule unique, contenant un liquide céphalo-rachidien clair.

Il n'y a pas de lobes objectifs, et on note une agénésie du chiasma optique.

Le tronc cérébral et le cervelet sont normaux.

Au total, c'est l'aspect habituel d'une holoproencéphalie.

Histologiquement :

- au niveau du coeur, l'endocarde présente, aux sommets des piliers, de discrètes mais incontestables lésions de fibro élastose tant au niveau du ventricule droit que du ventricule gauche. Le péricarde et le myocarde sont normaux.
- au niveau des poumons, l'architecture est normale, mais de nombreuses bronches et bronchioles apparaissent dilatées et sont alors fréquemment accompagnées d'une ébauche d'armatures cartilagineuses. Par ailleurs, il existe des lésions d'atélectasie segmentaire, secondaires aux fausses routes alimentaires.
- le thymus contient de volumineux corpuscules de Hassal, parfois en voie de décalcification; il n'existe pas de déplétion lymphocytaire.
- Si la muqueuse gastrique est normale, il existe au niveau de l'hypertrophie pylorique un hamartome formé de la juxtaposition anarchique de fibres musculaires lisses et de glandes pyloriques souvent dilatées. Cet hamartome est remanié par des phénomènes granulomateux, secondaires à la rupture de certaines glandes. Ce

n'est donc pas une sténose pylorique banale.

Le reste de la muqueuse digestive est normal.

- le parenchyme hépatique est de structure normale, les hépatocytes évoquent une surcharge glycogénique.
- la queue du pancréas contient plusieurs plages de parenchyme splénique complet dont les éléments périphériques se mêlent intimement aux acini pancréatiques adjacents. Aucune ébauche capsulaire ne sépare ces deux tissus. On ne peut donc pas parler de rate accessoire. Les acini pancréatiques bordant des plages de parenchyme splénique hétérotopique sont tatoués de pigment hemosidérinique qui n'est retrouvé ni dans la rate, ni dans le reste du pancréas.
- les reins, les surrénales, les ganglions lymphatiques, les organes génitaux, sont histologiquement normaux.

AU TOTAL : Cette enfant présentait donc une morphologie malformative de trisomie 13, confirmée par l'étude du caryotype.

La vérification anatomique retrouvait :

- ... une holoproencéphalie
- ... une cardiopathie complexe, une C I A, 2 valvules aortiques, et une discrète fibroélastose de l'endocarde.
- ... une heterotopie splénique dans le pancréas
- ... une sténose pylorique avec un hamartome pylorique
- ... un tissu hépatique évoquant une surcharge glycogénique.

OBSERVATION N° 6

Graziella G. ... est née le 22 Novembre 1969 ; c'est la première enfant d'un couple jeune : la mère est âgée de 18 ans, bien portante, sans antécédent particulier, n'ayant pas subi de traitement radiothérapique et n'ayant absorbé aucun médicament oestroprogestatif. Elle n'a jamais fait d'avortement. Le père est âgé de 19 ans et est traité pour épilepsie depuis l'âge de 11 ans. Les parents ne sont pas consanguins.

La grossesse a été normale, l'accouchement s'est déroulé sans ennui, à terme. L'enfant a dû être désobstruée et oxygénée car elle était très cyanosée, elle n'a crié qu'au bout de 2 minutes. Elle pesait 2 kgs 340, pour une taille de 47 cm.

Il s'agissait d'une hypotrophique présentant des malformations multiples :

... au niveau de l'extrémité céphalique, on notait :

- une microcéphalie (périmètre crânien 31,5 cm) avec un front fuyant et un nez aplati.
- des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors.
- un léger rétrognatisme
- des oreilles implantées bas et mal ourlées
- une aplasie du vertex.
- Enfin, une division palatine postérieure.

... au niveau des membres , on notait :

- une hexadactylie cubitale bilatérale
- des dermatoglyphes anormaux :

à droite : un triradius axial en T"

: un pseudo pli palmaire transverse

: a - 4

: b - 5

: c - 7

: d - 9

L'indice de transversalité est de 25.

à gauche : un triradius axial en t"

: un pli palmaire transverse

: a - 5

: b - 5

: c - 6

: d - 9

L'indice de transversalité est également de 25.

- une implantation anormale des 3 orteils médians du pied gauche réalisant une syndactylie.

- un talus valgus au pied droit.

L'inspection ne décelait aucune autre malformation en particulier génitale.

L'examen somatique retrouvait :

... au niveau du thorax , une auscultation cardiaque anormale avec l'existence d'un souffle systolique intense, entendu dans toute l'aire mésocardiaque.

L'examen neurologique retrouvait une hypotonie avec un angle poplité à 120°, les réflexes archaïques étaient tous retrouvés.

L'enfant vécut plus ou moins bien pendant 2 mois, et décéda au cours d'une apnée. La vérification anatomique n'a pu être pratiquée.

L'examen caryotypique est réalisé selon la microméthode sanguine habituelle à partir de leucocytes. Il met en évidence une Trisomie 13 homogène à 46 chromosomes par translocation D-D. La formule est 46, X X, t (D-D). Les caryotypes des parents sont normaux. Il s'agit donc d'une translocation " de novo ".

EN CONCLUSION

Sur les 6 cas observés depuis 1968, 5 ont été diagnostiqués au cours de l'été et de l'automne 1969. D'autres laboratoires de génétique relevaient de nombreux cas de Trisomie 18 et de Trisomie 13 au cours de cette même période. La meilleure connaissance clinique actuelle de ces anomalies n'explique pas à elle seule la fréquence de la découverte de cette aberration depuis 8 mois.

TABLEAU CLINIQUE

D'UNE

TRISOMIE 13

Depuis la première description faite par PATAU en 1960, une centaine de cas ont été décrits et publiés.

DIEBOLD en décembre 1967 en dénombrait 73.

De ces observations, un tableau clinique se dégage, mais, fait remarquable, aucune ne se répète exactement. Pour chacune, il s'agit d'une énumération de malformations, certaines étant quasi-constantes, d'autres fréquentes, enfin d'autres exceptionnelles.

F R E Q U E N C E

PRADER, en 1962, évalue cette aberration à 1/4.000 naissances vivantes ; LEJEUNE à 1/3.000 ; COHEN retient le chiffre de 1 pour 14.500 naissances.

Ces chiffres n'éliminent pas les oeufs non arrivés à terme. CARR et SINGHDAVID se sont intéressés à l'équipement chromosomique de 227 embryons, produits d'avortements spontanés, et ils ont trouvé, sur 50 caryotypes anormaux : 6 trisomies D. Il semble évident qu'une partie des enfants atteints de cette aberration est éliminée dans les premiers mois de la gestation (MERGER). BOUE, sur 168 cas ayant permis l'analyse chromosomique, met en évidence 59 spécimens porteurs d'anomalies chromosomiques (soit 37 %) : 8 trisomies D ont été découvertes. Parmi ces 8 trisomies D observées, deux étaient vraisemblablement des trisomies 13, car les deux embryons examinés portaient des malformations comparables à celles décrites chez des enfants trisomiques 13. Dans les autres cas un autre chromosome du Groupe D peut être en cause, mais les études autoradiographiques n'ont pas été pratiquées.

L'âge moyen des femmes ayant eu un produit d'avortement avec une aberration chromosomique, type trisomie D, est de 34,28 ans ; significativement supérieur à celui des femmes ayant eu des avortements à caryotypes normaux (27,27 ans).

Les résultats cumulés de CARR, SZUHMANN, THIEDE et BOUE donnent une fréquence de 11 % de trisomies D parmi les aberrations chromosomiques.

ETIOLOGIE

Une étiologie précise ne peut être formulée, ce ne sont que des hypothèses ou des tentatives d'explications.

En effet, l'âge de la mère ne peut être retenu : Selon CLAUDE, les âges moyens sont de 32 ans pour la mère et de 34 ans pour le père. Mais dans son observation, les parents ont respectivement 18 et 21 ans. L'âge moyen des parents dans les autres observations que nous avons étudiées était en moyenne de 37 ans pour la mère et de 41 ans pour le père. MAGENIS et Coll. (1968) ont étudié 221 trisomies 13, nées vivantes ou produits d'avortements ; parmi ces cas : 178 devaient être considérées comme trisomie 13 libre, 13 comme mosaïque et 30 comme translocation. L'âge de la mère présente deux pics : l'un vers 25 ans, l'autre à 38 ans, réalisant un âge moyen de 31 ans ; celui du père est de 34 ans.

En cas de mosaïque ou de translocation, l'âge moyen de la mère est de 26 ans, celui du père de 29 ans.

Il y aurait donc deux pics dans la fréquence de distribution de l'affection : le premier , vers 25 ans, indépendant de l'âge maternel

: le second, vers 38 ans, dépendant de l'âge maternel.

D'après ces mêmes auteurs, la prédominance des filles atteintes de cette aberration n'est pas prouvée. Dans leur statistique, il y a 83 garçons et 95 filles ; dans nos observations, il y a autant de sujets de sexe masculin que de sexe féminin.

Les naissances se produisent quelle que soit la population et aucune incidence géographique n'a été notée. On ne retrouve pas non plus de consanguinité chez les parents et aucune notion familiale n'a été retenue. Il semble également difficile d'incriminer, de façon certaine, un facteur physique ou chimique. Il faut remarquer, cependant, l'existence dans la même fratrie d'association morbide : une soeur haplo X (PATAU), un frère phenylcetonurique (FERGUSON-SMITH), un frère microcéphale (PATAU), un frère présentant une maladie du "cri du chat" (LEJEUNE).

La grossesse et l'accouchement se présentent en général sans particularité. Il est rare que l'accouchement ait lieu avant 8 mois ; rappelons pour mémoire qu'un grand nombre de trisomies 13 est éliminé par avortements dans les premiers mois de la vie. Signalons également dans l'une de nos observations, l'existence d'une hydramnios durant la grossesse et d'une prématurité de 7 mois $1/2$. D'autre part, les avortements que les mères des trisomiques 13 ont pu avoir, ne sont pas fréquents ; sur 18 observations une mère a fait 2 avortements et 3 autres chacune un avortement.

C A R A C T E R E S C L I N I Q U E S

Il s'agit habituellement de nouveau-nés présentant un ensemble malformatif tel que le diagnostic, sur les seules données cliniques, peut être aisé.

La symptomatologie est dominée par un habitus particulier : la quasi constance des malformations majeures et l'hypotrophie ; ce sont en effet des nouveau-nés dont le poids de naissance est faible :

2.300 gr. en moyenne avec un écart type de 0,4 (22 cas de LAFOURCADE).

Les malformations majeures intéressent principalement l'extrémité céphalique.

Extrémité céphalique

- La microcéphalie est pratiquement constante : crâne petit et sphérique ; le front est fuyant, oblique, les régions fronto-pariétales peu développées, les tempes rétractées. On note souvent une aplasie ulcérée du cuir chevelu, située habituellement dans la région du vertex. Il peut s'y associer une aplasie sous-jacente de la voûte crânienne (SABATTINI).
- Les angiomes plans sont très fréquemment retrouvés (16/18) ; ils occupent souvent les régions frontales, nasales, temporales, parfois lombaires. Nous l'avons constaté une fois.
- Les yeux sont petits : microphthalmie vraie, uni ou bilatérale pouvant aller jusqu'à l'absence d'appareil oculaire, même si le globe a une taille normale, il peut être affecté de nombreuses anomalies : dysplasie rétinienne, persistance du vitré primitif et de la tunique vasculaire du cristallin, colobome de l'iris, cataracte congénitale, opacités cornéennes.
- Les oreilles sont toujours malformées, mais les anomalies sont moins frappantes que dans la trisomie 18 ; l'hélix est mal dessiné et peu ourlé, les lobules petits et adhérents, l'implantation basse. La surdité aurait été signalée 9 fois sur 24, mais l'appréciation de l'acuité auditive est délicate étant donné la prostration du nouveau-né.
- Le maxillaire inférieur est souvent, mais non constamment, microrétrognathe. De toute façon, ce microrétrognathisme est moins accentué que dans une trisomie 18.
- Le nez est souvent écrasé à sa base, l'agénésie des os du nez et le "Groin" (BUEHLER) sont exceptionnels.

- La bouche est, toujours ou presque, le siège de malformations : bec de lièvre uni ou bilatéral, associé ou non à une fente palatine complète ou incomplète, celle-ci peut d'ailleurs se rencontrer seule. Enfin, on ne peut parfois retrouver qu'un palais ogival.

L'association bec de lièvre bilatéral et fente palatine complète réalise la "gueule de loup".

Les malformations de la région naso-buccale ont été classées par SNODGRASS en 2 types, selon qu'embryologiquement il existe ou non un défaut de clivage du prosencéphale. Le défaut embryologique primitif paraît intéresser le mésoderme préchordal duquel dépend l'induction du prosencéphale et celle des structures médiofaciales.

a) le premier type, avec défaut de clivage, se subdivise en cinq groupes selon le degré de l'atteinte.

1° - bec de lièvre bilatéral

- hypotélorisme
- nez normal

2° - bec de lièvre bilatéral médian

- hypotélorisme
- nez aplati par agénésie des os de la cloison
- division palatine

(l'une de nos observations se situe dans cette catégorie)

3° - Cebocéphalie

- hypotélorisme grave
- nez remplacé par une trompe avec narine unique

4° - Ethmocéphalie avec orbites tangentielles

- trompe à narine unique

5° - Cyclopie : orbite et oeil unique

- trompe à la place du nez (observation historique de BARTHOLIN. Un autre cas authentique est décrit par TOEWS en 1968).

D'après ce même auteur (TOEWS) il aurait retrouvé

vé cette anomalie :

dans 3 cas sans aberration chromosomique

dans 2 cas de X X, E, 18 P⁻

dans 2 cas de mosaïque : 46 X Y / 45 X Y G⁻

46 X Y / 47 X Y ⁺ ?

b) le deuxième type, sans anomalie de clivage, décrit des malformations moins spectaculaires et diverses, avec excès du développement de la peau et de la pointe du nez.

Les membres

.....

sont très touchés, que ce soit aux membres supérieurs ou aux membres inférieurs.

- Ce sont les extrémités distales qui sont atteintes ; dans certaines observations, on a noté l'existence de plis anormaux au niveau des avant-bras.
- la polydactylie est la manifestation la plus caractéristique de la trisomie 13 ; le plus souvent, il s'agit d'une hexadactylie cubitale, représentée parfois par un simple bourgeon charnu figurant le doigt surnuméraire.
- les syndactylies ou palmatures sont fréquentes.
- les doigts du membre supérieur sont en général repliés, et leur extension est difficile : on l'explique par un raccourcissement des tendons du muscle fléchisseur. Par contre, il existe souvent une hyperextensibilité du pouce.
- au membre inférieur, dans plus de la moitié des cas, on observe un " pied en piolet ", défini par une proéminence de la partie postérieure du talon : c'est le " rocker - bottom " des anglo-saxons. Une convexité de la sole plantaire a été décrite.
- les ongles sont étroits et convexes, en forme de "tuile-canal".

Le tronc

.....

est peu atteint et ses anomalies sont banales.

- on mentionne des hernies inguinales et ombilicales, un diastasis des droits, un écartement mamelonnaire supérieur à la normale.
- certains auteurs ont mentionné l'existence d'un appendice caudal, d'autres l'existence d'une spina-bifida.
- une omphalocèle a été retrouvée dans l'une de nos observations ainsi qu'une extrophie vésicale.
- l'appareil génital est souvent le siège de malformations : cryptorchidie, hypospadias, palmature penoscrotale, plus rarement une hypoplasie de la verge.
- l'auscultation cardiaque permet d'entendre parfois un souffle important. Cependant celle-ci peut être normale, bien qu'une cardiopathie réelle et vérifiée lors de la nécropsie existe.

ETUDE D E R M A T O G L Y P H I Q U E

Elle est perturbée ; UCHIDA en 1962 et PENROSE en 1966 ont étudié les sculptures de la peau de ces enfants. LAFOURCADE et RETHORE (1967) ont précisé les anomalies rencontrées.

L'étude des dermatoglyphes de la main a été pratiquée sur 17 Trisomies 13 homogènes. On a constaté :

- L'existence d'un triradius axial en position medio-palmaire en t" ou en t'". La ligne principale T issue de ce triradius se termine dans le deuxième espace interdigital, en 11 au lieu de se terminer en 13.
- Le pli palmaire transverse unique et vrai est souvent rencontré au cours des aberrations chromosomiques décrites. On le retrouve dans les 2/3 des trisomies 13.

- les figures thénariennes sont fréquentes, des boucles s'ouvrent en 14 ou en 1.
- les figures interdigitales sont également fréquentes, en pelotes, en 9 et en 7.
- les arches et les boucles radiales ont été souvent décrites au niveau de l'annulaire et de l'auriculaire de la main droite.
- le triradius sous digital a est déporté vers le bord radial de la paume, la ligne principale issue de ce triradius se termine en 1 ou en 2.
- au niveau des pieds, l'arche péronière S enserrant l'ensemble des orteils, serait typique de la trisomie 13 pour UCHIDA. La boucle tibiale de l'aire thenar proximale associée à un triradius F a été notée par PENROSE.

Cependant, l'analyse des dermatoglyphes de ces sujets est rendue difficile par l'immaturité des crêtes.

P R O N O S T I C e t E V O L U T I O N

Le pronostic est sombre, l'évolution est fatale au cours des premiers jours ou semaines de la vie. D'après les statistiques établies par MAGENIS et Coll., la moitié des enfants vivent un mois, un tiers trois mois, un vingtième atteignent l'âge de 3 ans. HUENS en 1965 publie une survie de 5 ans. Une seule observation, relatant l'existence d'une trisomie 13 âgée de 10 ans, permet d'apprécier l'évolution clinique et biologique (MARDEN et YUNIS).

Cette enfant, née à terme, de parents normaux, non consanguins, âgés respectivement de 30 et 42 ans, présentait à sa naissance un aspect malformatif avec :

- fissure palatine et bec de lièvre
- ongles hyperconvexes
- "rocker-bottom feet"
- dermatoglyphes anormaux : triradius axial élevé, 8 boucles cubitales et 2 boucles radiales
- communication interauriculaire avec hypertrophie ventriculaire droite
- polykystose et hydronéphrose.

A 10 ans, on note en plus une scoliose.

Son développement psychomoteur est nul ou presque : elle ne parle pas mais se fait comprendre par gestes et grognements, elle ne marche pas mais tient debout.

Son développement staturo-pondéral est déficitaire puisqu'elle pèse 14 Kgs, mesure 101 cm et a un périmètre crânien de 45 cm.

Son électroencéphalogramme est perturbé, mais le pneumo-encéphalogramme est normal.

Du pont de vue biologique :

- . Il existe peu de neutrophiles présentant des projections nucléaires.
- . L'hémoglobine foetale est en quantité normale, il n'a pas été retrouvé d'hémoglobine anormale.

Ces deux derniers signes, habituellement retrouvés chez les jeunes trisomiques 13 prouvent bien que les anomalies sanguines diminuent avec l'âge pour arriver à la normale.

L'examen caryotypique effectué à partir de leucocytes sanguins, à partir d'une culture de peau et à partir d'une culture de moelle, a montré l'existence d'une Trisomie 13 libre et homogène.

L'évolution habituelle de cette aberration est rapide-

ment mortelle ; la mort survient :

soit par accident de fausses routes ,

soit par infections diverses,

soit par asystolie aiguë

soit aussi par crises convulsives.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

SIGNES RADIOLOGIQUES

Ils sont en rapport avec l'examen clinique. Une récente publication de JAMES et Coll. en 1969 sur l'étude radiologique de la Trisomie 13, permet d'étudier les principaux signes rencontrés.

. *Au niveau du crâne*, sur 8 cas étudiés, il retrouve par ordre de fréquence :

- front fuyant : 8 cas
- fissure palatine : 7 cas
- mauvaise ossification des os du crâne avec lacunes : 6 cas
- hypotélorisme et petites orbites : 6 cas
- élargissement des sutures : 2 cas
- élargissement entre les pédicules de la colonne vertébrale : 2 cas.

. *Au niveau du thorax* :

- augmentation de l'ombre cardiaque : 7 cas
- malformations des côtes avec asymétrie d'ossification : 6 cas
- hernie diaphragmatique : 1 cas

. *Au niveau de l'abdomen*

- hernie ombilicale et inguinale : 5 cas
- malrotation du colon : 1 cas
- duplication rénale, kystes, rein en fer à cheval, hydronéphros : 2 cas.

. *au niveau des extrémités* :

- polydactylie ou syndactylie : 6 cas
- calcanéum proéminent : 5 cas
- extrémités étroites des phalanges : 2 cas

Les points d'ossification sont d'apparition dans les limites de la normale.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

Des anomalies sanguines ont été décrites et doivent systématiquement être recherchées. Pour certains auteurs, quelques-unes d'entre elles seraient constantes au cours d'une Trisomie 13.

1°) Les anomalies au niveau des polynucléaires neutrophiles du sang circulant, furent décrites pour la première fois par HUENS en 1964 et par POWARS, la même année. Selon ce dernier auteur, 63 % des neutrophiles présentent des anomalies, retrouvées dans seulement 10 % des cellules étudiées chez un nouveau-né normal.

Ce sont des " projections nucléaires " , en nombre variable de 1 à 6 par cellule ; suivant leur taille allant de 0,25 à 1,5 μ on les classe en sessiles ou pédiculées. Elles sont Feulgen (+) indiquant ainsi leur appartenance aux noyaux.

A côté de ces évidentes "projections nucléaires" , la lobulation nucléaire est anormale : les noyaux semblent tordus et les différents lobes ne sont pas clairement séparés ; dans quelques cellules, il semble que les lobes résultent d'un point unique. D'autre part la chromatine est grossière et grumeleuse..

Il n'a pas été mis en évidence d'anomalie au niveau du cytoplasme et de ses granulations.

Au microscope électronique "les projections nucléaires" sessiles, en particulier, semblent être séparées du reste du noyau par un espace libre. Il en résulterait une séparation anormale d'une partie du nucleoplasme du noyau.

KARULAS étudie les projections nucléaires chez 3 groupes d'enfants :

I - 10 cas d'arhinencéphalie

II - 10 enfants morts lors de complications de l'accouchement, mais n'étant pas malformés.

III - 8 enfants ayant de grosses lésions malformatives au niveau du système nerveux central, mais pas d'arhinencéphalie.

2 enfants avec des malformations diverses autres que l'arhinencéphalie.

Pour chaque cas, il étudie 200 leucocytes :

Dans le groupe I on trouvera : 15 % d'anomalies nucléaires

Dans les groupes II et III on trouvera 3 et 2 % d'anomalies nucléaires.

Il semble donc que ces anomalies nucléaires se rencontrent plus précisément en cas d'arhinencéphalie, qui, on le sait, est un des signes caractéristiques des Trisomies 13.

- De telles anomalies n'ont jamais été décrites au cours de Trisomies 18.

- D'autre part, des cas similaires ont été retrouvés chez les sujets recevant des antagonistes de l'Acide folique (traitement anti-leucosique), ce qui tendrait à prouver que de telles anomalies peuvent être reproduites artificiellement. Elles ont également été décrites dans les sarcomes et dans les carcinomes (de 2 à 58 % des cellules), et également chez le sujet normal mais a un pourcentage moins élevé. (FINE - WOO - WANG).

- les figures thénariennes sont fréquentes, des boucles s'ouvrent en 14 ou en 1.
- les figures interdigitales sont également fréquentes, en pelotes, en 9 et en 7.
- les arches et les boucles radiales ont été souvent décrites au niveau de l'annulaire et de l'auriculaire de la main droite.
- le triradius sous digital a est déporté vers le bord radial de la paume, la ligne principale issue de ce triradius se termine en 1 ou en 2.
- au niveau des pieds, l'arche péronière S enserrant l'ensemble des orteils, serait typique de la trisomie 13 pour UCHIDA. La boucle tibiale de l'aire thenar proximale associée à un triradius F a été notée par PENROSE.

Cependant, l'analyse des dermatoglyphes de ces sujets est rendue difficile par l'immaturité des crêtes.

PRONOSTIC et EVOLUTION

Le pronostic est sombre, l'évolution est fatale au cours des premiers jours ou semaines de la vie. D'après les statistiques établies par MAGENIS et Coll., la moitié des enfants vivent un mois, un tiers trois mois, un vingtième atteignent l'âge de 3 ans. HUENS en 1965 publie une survie de 5 ans. Une seule observation, relatant l'existence d'une trisomie 13 âgée de 10 ans, permet d'apprécier l'évolution clinique et biologique (MARDEN et YUNIS).

Cette enfant, née à terme, de parents normaux, non consanguins, âgés respectivement de 30 et 42 ans, présentait à sa naissance un aspect malformatif avec :

- fissure palatine et bec de lièvre
- ongles hyperconvexes
- "rocker-bottom feet"
- dermatoglyphes anormaux : triradius axial élevé, 8 boucles cubitales et 2 boucles radiales
- communication interauriculaire avec hypertrophie ventriculaire droite
- polykystose et hydronéphrose.

A 10 ans, on note en plus une scoliose.

Son développement psychomoteur est nul ou presque : elle ne parle pas mais se fait comprendre par gestes et grognements, elle ne marche pas mais tient debout.

Son développement staturo-pondéral est déficitaire puisqu'elle pèse 14 Kgs, mesure 101 cm et a un périmètre crânien de 45 cm.

Son électroencéphalogramme est perturbé, mais le pneumo-encéphalogramme est normal.

Du pont de vue biologique :

- . Il existe peu de neutrophiles présentant des projections nucléaires.
- . L'hémoglobine foetale est en quantité normale, il n'a pas été retrouvé d'hémoglobine anormale.

Ces deux derniers signes, habituellement retrouvés chez les jeunes trisomiques 13 prouvent bien que les anomalies sanguines diminuent avec l'âge pour arriver à la normale.

L'examen caryotypique effectué à partir de leucocytes sanguins, à partir d'une culture de peau et à partir d'une culture de moelle, a montré l'existence d'une Trisomie 13 libre et homogène.

L'évolution habituelle de cette aberration est rapide-

ment mortelle ; la mort survient :

soit par accident de fausses routes ,

soit par infections diverses,

soit par asystolie aiguë

soit aussi par crises convulsives.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

SIGNES RADIOLOGIQUES

Ils sont en rapport avec l'examen clinique. Une récente publication de JAMES et Coll. en 1969 sur l'étude radiologique de la Trisomie 13, permet d'étudier les principaux signes rencontrés.

. *Au niveau du crâne*, sur 8 cas étudiés, il retrouve par ordre de fréquence :

- front fuyant : 8 cas
- fissure palatine : 7 cas
- mauvaise ossification des os du crâne avec lacunes : 6 cas
- hypotélorisme et petites orbites : 6 cas
- élargissement des sutures : 2 cas
- élargissement entre les pédicules de la colonne vertébrale 2 cas.

. *Au niveau du thorax* :

- augmentation de l'ombre cardiaque : 7 cas
- malformations des côtes avec asymétrie d'ossification : 6 cas
- hernie diaphragmatique : 1 cas

. *Au niveau de l'abdomen*

- hernie ombilicale et inguinale : 5 cas
- malrotation du colon : 1 cas
- duplication rénale, kystes, rein en fer à cheval, hydronéphros : 2 cas.

. *au niveau des extrémités :*

- polydactylie ou syndactylie : 6 cas
- calcanéum proéminent : 5 cas
- extrémités étroites des phalanges : 2 cas

Les points d'ossification sont d'apparition dans les limites de la normale.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

Des anomalies sanguines ont été décrites et doivent systématiquement être recherchées. Pour certains auteurs, quelques-unes d'entre elles seraient constantes au cours d'une Trisomie 13.

1°) Les anomalies au niveau des polynucléaires neutrophiles du sang circulant, furent décrites pour la première fois par HUENS en 1964 et par POWARS, la même année. Selon ce dernier auteur, 63 % des neutrophiles présentent des anomalies, retrouvées dans seulement 10 % des cellules étudiées chez un nouveau-né normal.

Ce sont des " projections nucléaires " , en nombre variable de 1 à 6 par cellule ; suivant leur taille allant de 0,25 à 1,5 μ on les classe en sessiles ou pédiculées. Elles sont Feulgen (+) indiquant ainsi leur appartenance aux noyaux.

A côté de ces évidentes "projections nucléaires" , la lobulation nucléaire est anormale : les noyaux semblent tordus et les différents lobes ne sont pas clairement séparés ; dans quelques cellules, il semble que les lobes résultent d'un point unique. D'autre part la chromatine est grossière et grumeleuse..

Il n'a pas été mis en évidence d'anomalie au niveau du cytoplasme et de ses granulations.

Au microscope électronique "les projections nucléaires" sessiles, en particulier, semblent être séparées du reste du noyau par un espace libre. Il en résulterait une séparation anormale d'une partie du nucleoplasme du noyau.

KARULAS étudie les projections nucléaires chez 3 groupes d'enfants :

I - 10 cas d'arhinencéphalie

II - 10 enfants morts lors de complications de l'accouchement, mais n'étant pas malformés.

III - 8 enfants ayant de grosses lésions malformatives au niveau du système nerveux central, mais pas d'arhinencéphalie.

2 enfants avec des malformations diverses autres que l'arhinencéphalie.

Pour chaque cas, il étudie 200 leucocytes :

Dans le groupe I on trouvera : 15 % d'anomalies nucléaires

Dans les groupes II et III on trouvera 3 et 2 % d'anomalies nucléaires.

Il semble donc que ces anomalies nucléaires se rencontrent plus précisément en cas d'arhinencéphalie, qui, on le sait, est un des signes caractéristiques des Trisomies 13.

- De telles anomalies n'ont jamais été décrites au cours de Trisomies 18.

- D'autre part, des cas similaires ont été retrouvés chez les sujets recevant des antagonistes de l'Acide folique (traitement anti-leucosique), ce qui tendrait à prouver que de telles anomalies peuvent être reproduites artificiellement. Elles ont également été décrites dans les sarcomes et dans les carcinomes (de 2 à 58 % des cellules), et également chez le sujet normal mais a un pourcentage moins élevé. (FINE - WOO - WANG).

2°) La découverte des anomalies de l'hémoglobine, et en particulier, la présence d'hémoglobine foetale, est due aux études de HUEHNS en 1964.

A l'électrophorèse sur gel d'amidon, il montre l'existence d'une hémoglobine foetale ou F, mais également de deux hémoglobines anormales

Hb γ^4 migrant plus vite que l'hémoglobine normale A_2 vers l'anode et représentant 1,5 % de l'hémoglobine totale.

Hb Gower₂ migrant vers la cathode et représentant 2,07 % de l'hémoglobine totale.

Par la méthode spectrométrique en ultraviolet, dans la région de 285 - 295 μ , on a pu isoler l' Hb γ_4 .

L'Hb γ_4 n'est pas dénaturé par l'alcool.

Au contraire, l'Hb Gower₂ en dilution, donne au cours de la dénaturation alcoolique une réaction biphasique : 30 % de la substance est dénaturée en 2" , 70 % est dénaturée lors d'une réaction intermédiaire entre celle de l'Hb F et de l'Hb A_2 . l' Hb Gower₂ consiste, d'après HUEHNS, en 4 chaînes polypeptidiques, 2 chaînes normales α réunies à 2 chaînes non α et dont les propriétés diffèrent de celles d'une chaîne β ou γ .

Ces constatations, associées au fait que ce soit une hémoglobine embryonnaire, indiquent que les chaînes non α sont biochimiquement et fonctionnellement distinctes des chaînes peptidiques de l'hémoglobine humaine. Il a été suggéré de les appeler chaînes ϵ . La structure de l'hémoglobine Gower₂ s'inscrirait $\alpha_2\epsilon_2$.

POWARS (1964) pense que l'origine de l'hyperproduction d'hémoglobine foetale et des hémoglobines anormales, doit se rechercher au niveau de la structure du "gène opérateur" responsable de la production d'Hb F. Une répression insuffisante de l'opérateur entraînant un excès de la production. Pour cet auteur, la seule explication de la production anormalement élevée de l'Hb F

est que les "loci de l'opérateur" de cette hémoglobine soient sur le chromosome trisomique et les gènes régulateurs sur un autre chromosome.

Selon YUNIS (1966) , les loci responsables de cette hyperproduction d'Hb F seraient situés sur la portion proximale de bras long A du chromosome D. Les loci responsables des anomalies des polynucléaires neutrophiles seraient situés plus près du centromère.

WILSON, en 1966, examine 7 enfants porteurs d'une trisomie 13. 5 ayant un caryotype classique de cette aberration, 1 ayant une translocation C / D, l'autre une mosaïque.

Chez ces enfants :

à la naissance l'hémoglobine A_2 est basse

l'hémoglobine F est élevée

Il existe parfois une Hb Gower₂ et des traces Hb_γ₄.

Cependant, chez des enfants normaux étudiés à la naissance il retrouve les mêmes constatations. Mais chez les enfants normaux, l'HbF chute rapidement et n'est plus retrouvée au delà du 60ème jour. De même, l'Hb A_2 est basse à la naissance, elle croît rapidement au delà du 40ème jour. On ne connaît pas la cause de ces anomalies chez les enfants normaux.

Chez les enfants Trisomiques 13, la courbe est moins rapidement descendante en ce qui concerne l'HbF et moins ascendante en ce qui concerne l'Hb A_2 .

HUEHNS, SHOOTER, WALZER, LEE suggèrent l'immaturité de la production d'hémoglobine. Pour eux, il serait intéressant d'étudier le système enzymatique et son degré de maturation. Cette immaturité expliquerait le retard de croissance et de développement. Cependant au cours de la Trisomie 18, aucune anomalie biochimique n'a été notée, alors que le retard de croissance est aussi grand.

L'observation de HARDEN, concernant une fille âgée de 10 ans, constate que le taux d'HbF n'est retrouvé qu'à l'état de trace, comme normalement, et que les anomalies des polynucléaires neutrophiles sont minimales.

Cette constatation suggère la possibilité de signes biochimiques anormaux chez le tout-petit, en rapport avec une immaturité qui disparaît avec l'âge. Cette observation semble soutenir la thèse de HUEHNS, SHOOTER, WALZER et LEE.

3°) L'anhydrase carbonique, au niveau du globule rouge, serait selon LEE et Coll. diminuée.

ETUDE CARYOTYPIQUE

Seul l'examen chromosomique permet d'affirmer le diagnostic de Trisomie 13. Les anomalies chromosomiques correspondant à cette maladie se résument essentiellement à la présence d'un matériel chromosomique en excès. Celui-ci peut être présent dans toutes les cellules étudiées, l'anomalie chromosomique est dite homogène ; il n'est présent que dans plusieurs lignées cellulaires, les autres étant normales, au cours d'une mosaïque. D'autre part l'excédent chromosomique peut : soit se présenter sous la forme d'un chromosome libre bien individualisé,
soit s'associer à un autre chromosome du même groupe ou d'un autre groupe.

On peut ainsi classer les anomalies chromosomiques déterminant une Trisomie 13 en :

- Trisomie 13 libre
- Trisomie 13 par translocation
- Trisomie 13 partielle
- Trisomie 13 en mosaïque.

Avant de les étudier, rappelons quelques notions de cytogénétique.

Le génotype d'un individu est caractérisé par le nombre et la morphologie de ses chromosomes qui portent le patrimoine génique héréditaire de chaque individu.

Chaque cellule est porteuse de 2 chromosomes. A la formation des gamètes, on assiste au passage d'une cellule diploïde à une cellule haploïde : c'est la méiose qui se fait au cours de 2 mitoses successives.

1°) Première mitose ou réductionnelle

Pendant la prophase, chacun des chromosomes d'une paire symétrique, formé lui-même de deux chromatides unies par leur centromère, s'accroche à son homologue pour donner une tétrade. Au cours de ce stade, il se produit des "crossing over" et des échanges géniques. Le clivage qui suit, donne deux chromosomes de structures différentes des éléments initiaux. Chaque chromosome ainsi formé se dirige vers une cellule fille dont le nombre chromosomique sera la moitié de celui de la cellule mère.

2°) Seconde mitose ou équationnelle.

Elle succède à la précédente. Chaque chromosome se clive longitudinalement libérant 2 chromatides, migrant séparément dans chaque cellule fille. Il n'y a pas eu au cours de cette mitose réduction du nombre des chromosomes.

Au terme de ces deux divisions, les gamètes possèdent un nombre chromosomique haploïde.

La fécondation donne un oeuf qui, possédant les chromosomes paternels et maternels, a un nombre chromosomique diploïde. A ce stade, l'oeuf subit une série de divisions équationnelles avant de commencer sa différenciation.

Au cours de ces différentes étapes, des perturbations peuvent intervenir :

- 1/ Au moment de la méiose : perturbation dans le nombre des chromosomes ou anomalie de disjonction. Cette dernière se définit comme

le passage dans une seule et même cellule fille de deux chromosomes de la cellule mère. La fécondation d'un gamète anormal par un gamète normal donnera naissance à un zygote anormal possédant un chromosome supplémentaire.

: perturbation également dans la structure des chromosomes : translocation . Deux chromosomes d'un même groupe ou de deux groupes différents s'accolent. En s'accolant l'un ou les deux chromosomes peuvent perdre les bras courts, les satellites ou le centromère. Certaines translocations sont dites équilibrées, sans traduction clinique, avec un caryotype montrant un nombre inférieur à 1 au nombre normal, alors que le matériel chromosomique correspond au nombre réel de chromosomes, puisqu'il y en a un qui équivaut à deux.

D'autres translocations s'accompagnent d'un nombre apparemment normal de chromosomes, dans ces cas, il existe un excédent chromosomique certain entraînant des anomalies cliniques.

Des parents transloqués, mais sains cliniquement, peuvent donner naissance à des enfants dont la translocation ne sera plus équilibrée : le chromosome transloqué d'un des parents s'accouplant avec un chromosome normal de l'autre parent, il y a un excédent chromosomique.

Par contre la translocation peut apparaître " de novo " chez un enfant dont les parents sont strictement normaux. On assiste alors à une mutation.

- 2/ Au cours des mitoses zygotiques : ce sont les mosaïques. Au cours de la division équationnelle du zygote, des non disjonctions peuvent intervenir. Elles peuvent se produire lors de la toute première division ou lors d'une des suivantes.

Sur un zygote normal, une non disjonction à la première division donne deux lignées de cellules anormales, l'une à 45 chromosomes, l'autre à 47. Sur un zygote normal ayant déjà eu une

division, une non disjonction entraînera trois sortes de lignées cellulaires, l'une normale à 46 chromosomes, l'autre à 45, la troisième à 47. Les mosaïques ne font pas seulement intervenir des anomalies de nombre, elles peuvent réunir des anomalies de nombre et aussi de structures.

Technique

Les chromosomes ne sont nettement individualisés que lorsque la cellule se divise au stade de métaphase. On cherche à accumuler un grand nombre de cellules, à les faire se diviser en même temps et à bloquer les mitoses au stade voulu.

Les premières cultures ont été faites à partir de fibroblastes du tissu conjonctif par LEJEUNE, GAUTHIER et TURPIN. On a pu également réaliser des cultures à partir de globules blancs (HOOREAD, NOWELL, HELLMANN, BATTIP, HUNGERFORD), à partir de biopsie cutanée, de moelle osseuse.

Cytogénétique de la Trisomie 13

Les auteurs MAGENIS, HECHT, MILHAM ont pu établir sur 221 patients :

178 trisomies D libres soit	80,5 %
30 trisomies D par translocation soit ..	13,5 %
13 trisomies D par mosaïque soit	6 %

Il est intéressant de remarquer la grande proportion de trisomies 13 libres. Il n'a malheureusement pas pu préciser le pourcentage de translocations De novo par rapport aux translocations familiales.

Pour notre part, parmi nos 6 cas, 5 étaient des trisomies 13 libres. C'est elle qui donne le tableau clinique biologique, anatomique le plus net et qui s'accompagne de la survie la moins longue.

Parmi nos 6 observations, une présentait une trisomie D par translocation D-D de novo. ERKMAN, BASRUR, CONEN relatent trois cas de translocation de novo ; JONGBLOET et Coll : 1 cas , HELMET et Coll. (1967) également 1 cas ; HIRSCHHORN et Coll. ont étudié un enfant Trisomique 13 par translocation familiale. Dans la famille de celui-ci, la mère, la grand-mère et la soeur étaient porteuses d'une translocation équilibrée. Un oncle décédé à la naissance, était vraisemblablement trisomique 13. DILL et MILLER publient un cas où la translocation a été transmise par le père. CONEN et Coll. (1968) relatent le cas d'une trisomie 13 par double translocation D-D.

YUNIS et HOOK font état de 2 cas de trisomie D partielle : Dans le premier cas, il s'agit d'un patient ayant 46 chromosomes et une translocation D / G. Il paraissait s'agir d'une trisomie pour la partie distale du bras long du D, d'une disomie (donc normale) pour le bras court , le centromère et la partie proximale du bras long; enfin d'une monosomie pour le bras court d'un 21.

: Dans le deuxième cas, le patient a 47 chromosomes, le chromosome surnuméraire paraît être le résultat d'une translocation G-D. Le sujet est trisomique pour le bras court du G, trisomique pour le bras court du D, la région centromérique et la partie juxta centromérique du bras long du D.

A ces deux observations de YUNIS et HOOK, il faut rattacher celle de MACINTYRE et Coll. dans laquelle le patient possédait un chromosome supplémentaire de la taille d'un G. Cependant, il est interprété comme étant une partie d'un D. le sujet est trisomique pour les bras courts, le centromère et la partie juxta centromérique des bras longs.

La clinique de ces trois sujets n'est pas typique. Il n'y a ni polydactylie, ni fissure palatine. Il existe néanmoins un syndrome malformatif : retard mental : 3 fois. - microphthalmie : 1 fois - palais ogival : 1 fois - oreilles implantées bas : 2 fois - hémangiome : 2 fois - hernie ombilicale : 2 fois - saillie postérieure du talon : 1 fois.

Les dermatoglyphes montrent : pli palmaire horizontal (3 fois) - un triradius élevé (3 fois).

Les projections nucléaires anormales dans les neutrophiles sont retrouvées chez les deux derniers sujets. Une hémoglobine foetale élevée a été notée chez le premier et le troisième patient.

La comparaison entre la cytogénétique et les troubles hématologiques de ces trois sujets porteurs d'une trisomie partielle D semble mettre en évidence les loci responsables de la persistance de l'hémoglobine foetale sur le chromosome D ; ceux-ci seraient-ils localisés sur la partie proximale des bras longs du chromosome D, ou du centromère.

La survie chez ces enfants est nettement au dessus de la moyenne d'âge de survie habituelle. En effet, le premier avait 27 mois quand il a été examiné, le second 7 ans et le troisième 6 ans $1/2$.

Sur les 30 cas de translocations étudiés par MAGENIS et Coll., 13 avaient une translocation D-D, les autres translocations se répartissaient en D/2 , D/C , D/16 , D/17-18. La survie en cas de translocation D-D semble à peu près identique à celle observée au cours d'une trisomie 13 libre, puisque, toujours dans la statistique de MAGENIS, aucune des 13 trisomies par translocation D-D n'a vécu plus de 7 mois. Au contraire, la survie observée en cas de translocation autre que la translocation D-D est beaucoup plus longue comme le témoigne le tableau suivant :

translocation D / 2	=	vivant à 15 mois
translocation D / 16	=	vivant à 3 ans et demi
translocation D / 17-18	=	vivant à 4 ans
translocation D / 18	=	vivant à 6 ans
translocation D / C	=	vivant à 7 ans.

Les enfants étudiés par YUNIS et HOOK avaient également une survie prolongée, nous venons de le voir ci-dessus.

On pourrait donc émettre l'hypothèse que les translocations D-D sont de vraies trisomies 13 et obéissent à la même clinique et à la même biologie, et que les autres translocations ne sont que des trisomies D partielles ; en effet, il se produirait au moment de la translocation une perte plus ou moins importante du chromosome D surnuméraire. Ce qui expliquerait un syndrome clinique et biologique moins net et une survie plus longue.

L'étude autoradiographique de la chaîne ADN des chromosomes montre que la première paire du groupe D termine son déroulement plus vite que les autres. C'est elle que l'on retrouve dans la trisomie D. (CONEN, TAKAGI, HARROD, BUFFALO).

Quant aux trisomies 13 par mosaïques, il en a été décrit beaucoup moins de cas (13 dans la statistique de MAGENIS). En 1966, WARKANY étudie un cas montrant un caryotype avec 70 % de cellules à 47 chromosomes et 30 % de cellules normales; le chromosome supplémentaire étant du groupe D. En 1967, ENGEL met en évidence une mosaïque, chez un enfant de 22 mois présentant un retard mental et un syndrome malformatif évocateur de trisomie 13. Son caryotype comportait 65 cellules à 47 chromosomes, 10 cellules normales, le chromosome surnuméraire était du groupe D. Si la clinique est un peu moins complète qu'en cas de trisomie 13 homogène, l'enfant présentant une mosaïque a un taux et une évolution du taux de l'hémoglobine foetale à la naissance comparable à ceux d'un enfant normal. (WILSON et Coll. 1967).

ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE

- Les malformations cérébrales sont mentionnées dans presque tous les protocoles de nécropsie: sur 43 observations étudiées, elles sont retrouvées dans 34 cas.

Il s'agit surtout d'une arhinencephalie antérieure, caractérisée par l'absence plus ou moins totale des bulbes et tractus olfactifs. Cette anomalie est considérée comme l'un des traits essentiels au diagnostic. Cependant on sait actuellement que certaines arhinencéphalies ne sont pas en rapport avec une Trisomie 13, comme l'ont prouvé certains caryotypes (MILLER et Coll. 1967).

A côté de ce trouble majeur et de loin le plus fréquent, on note également :

- : une hypoplasie ou une absence du système commisural
- : une hypoplasie ou plus rarement une absence du vermis cérébelleux ou des lobes cérébelleux eux-mêmes.
- : dans deux cas, on note également microscopiquement une déficience des cellules de Purkinje.

L'agénésie du corps calleux (15 / 48 cas), l'absence du sillon inter-hémisphérique (15/43 cas), l'hypoplasie frontale, hypoplasie du chiasma optique, réalisent ce que l'on appelle une "*holoproencephalie alobaire*" se présentant macroscopiquement comme une masse sphérique entourant un volumineux ventricule unique. Cette anomalie a été décrite chez l'une de nos malades.

KUNDRAT en 1882 avait noté l'association possible entre l'arhinencephalie et les malformations faciales. La même constatation sera faite par YAKOLEV en 1959.

BECKER, dans le Lancet, en 1965, insiste sur l'important pourcentage d'arhinencéphalie retrouvé dans la littérature. MARIN-PADILLA, HOEFNAGEL et BENIRSCHKL, en 1964, émettent l'hypothèse qu'il existe un trouble initial de l'induction au niveau du blastème. Pour ces auteurs, le développement des noyaux olfactifs et de l'ethmoïde est concomitant. L'absence de lame cribrifornis associée aux anomalies possibles de la capsule nasale, sont à la base d'une absence de centres olfactifs.

MOTTET, en 1965, explique de façon plus précise l'atteinte encéphalique et la relie aux malformations naso-maxillaires. Le nerf optique est une invagination du proencephale. Celui-ci et le massif mediofacial proviennent du mesoderme prechordal. Le mésoderme donne naissance en se clivant au telencephale, et au corps calleux qui relie les 2 hémisphères. Le plancher du telencephale devient le rhinencephale. Cette différenciation a lieu vers la 5^e-6^e semaine de la gestation.

De même les masses mesodermiques donnant le processus fronto nasal supérieur, les maxillaires latéraux, apparaissent à la même époque. Il est donc bien tentant de dire que ces anomalies correspondent à un arrêt de développement à cette période.

Le maxillaire inférieur est généralement moins touché car sa différenciation a lieu plus précocement vers 2^e-3^e semaine.

Il n'a jamais été signalé de maladies virales ou d'irradiations subies par la mère à ce stade de la grossesse.

Les lésions oculaires ont été décrites du point de vue histologique (SARAUX - DHERMY).

- . La dysplasie rétinienne se présente de façon typique : la masse de tissu rétinien proliféré avec ses pseudo rosettes caractéristiques se rassemblent à la partie postérieure du cristallin à laquelle elle est unie par un vitré primitif très vascularisé. Cette vascularisation par l'artère hyaloïde, se résout en une tunica vasculosa lentis dont on retrouve des branches autour du cristallin. Ces branches vasculaires persistantes tiennent sous leur dépendance les anomalies iriennes associées.

D'autre part, il existe une prolifération de l'épithélium pigmenté (COGAN et KUWABARA). Il s'agit d'une prolifération exubérante du feuillet externe de la cupule optique qui va rejoindre en arrière la rétine dysplasique ; elle expliquerait les formations pseudokystiques.

Cette dysplasie est variable, la prolifération anormale du feuillet rétinien peut, en certain cas, être réduite à un seul pli.

- . Les colobomes iriens peuvent s'étendre de l'iris au disque optique. Ils réalisent une masse de tissu conjonctif dense rejoignant en arrière du cristallin le vitré primitif et semblent attirer vers lui cristallin et rétine dysplasique.

Il s'agit d'une irruption de mésenchyme à travers la brèche de la fissure foetale, et ce "bouchon" de tissu conjonctif sépare les parties antérieure et postérieure de l'uvée.

On peut rencontrer au sein du tissu conjonctif des îlots cartilagineux qui seraient caractéristiques mais inconstants d'une Trisomie 13 d'après GOGAN et KUWABARA.

On a décrit (SARAUX) un cas de métaplasie osseuse à localisation épisclérale.

- . Le colobome choroïde est isolé ou associé au colobome irien réalisant alors un grand colobome typique.

Il est limité par la duplication rétinienne. Il est tapissé par de la rétine dysplasique.

Il peut parfois se continuer par un colobome du nerf optique. Dans ce cas, il est recouvert et non tapissé, d'une lame d'épithélium pigmenté passant en pont d'une berge à l'autre pour rejoindre la rétine dysplasique.

- . Le cristallin est souvent le siège de cataracte. A sa surface cheminent souvent des rameaux de la tunica vasculosa lentis. A la face postérieure, dans 2 cas, on a noté de volumineuses cellules vésiculeuses de Wedl.
- . Les opacités cornéennes sont localisées ou profondes, elles sont en rapport avec une synéchie congénitale antérieure.

Toutes ces anomalies semblent reliées entre elles par un défaut de fermeture de la fissure foetale qui se situe habituellement vers la 5ème ou 6ème semaine (ROCH-PETRUCCI).

Au niveau du thorax, ce sont les anomalies cardio-vasculaires qui viennent en tête par leur fréquence et leur importance. Elles intéressent essentiellement les septums interauriculaire et interventriculaire, plus souvent associées à d'autres lésions qu'isolées.

Par ordre de fréquence, on peut observer (LEJEUNE - LAFOURCADE) :

- une communication inter ventriculaire 11 cas sur 20
- un canal artériel 6 cas sur 20
- une communication interauriculaire .. 5 cas sur 20

Sur nos 5 observations vérifiées anatomiquement, nous avons trouvé :

3 communications inter ventriculaires

4 canaux artériels

5 communications inter auriculaires.

Les anomalies valvulaires, les sténoses pulmonaires orificielles, la dextrocardie, la dextroposition de l'aorte, l'aorte bicuspidée, l'hypoplasie de l'aorte, la tétralogie de Fallot ont été également rapportées.

CABANNE signale une artériopathie mutilante et calcifiante du tronc de l'artère pulmonaire : des plaques calcifiantes en baguettes ou en tourbillon disloquent les lames élastiques de la média de l'artère pulmonaire. Cette anomalie a été décrite une fois dans la Trisomie 18.

La relative fréquence de l'artère ombilicale unique a été signalée par SNODGRASS.

Une anomalie de drainage veineux pulmonaire, et une sténose de l'infundibulum ont été rapportées par NORTHCUTT.

MARIN-PADILLA et Coll. rapportent, dans une observation, l'altération dégénérative de la média de l'artère iliaque primitive et de l'aorte, consistant en une dégénérescence kystique enfermant un matériel mucoïde. C'est là l'aspect d'une média nécrose de GSELL-ERDHEIM.

Les voies supérieures de l'appareil respiratoire : larynx, trachée, grosses bronches, sont normales. Au niveau des poumons eux-mêmes la systématisation peut être anormale. MILLER rapporte le cas d'un situs inversus des poumons. Histologiquement, MARIN-PADILLA note dans une observation, l'existence de septa fibreux divisant la périphérie du poumon en microlobulations. Sur certaines coupes, les petites bronches vont jusqu'à la plèvre, elles sont accompagnées de petits îlots cartilagineux. Dans notre observation n° 5, nous avons retrouvé la même anomalie. Signalons la fréquence des broncho-pneumonies terminales secondaires aux troubles de la déglutition.

Le thymus, peu souvent atteint par le processus dysplasique, peut cependant être le siège de quelques kystes. Dans une observation de MARIN-PADILLA, une augmentation nette des corpuscules de Hassall était rencontrée. Ceci a également été noté dans notre observation n° 5.

La thyroïde peut exceptionnellement présenter de volumineux kystes.

La portion thoracique du tube digestif : pharynx, oesophage, est normale dans toutes les observations étudiées.

Les glandes salivaires peuvent être le siège de quelques dilatations des canaux excréteurs renfermant un matériel mucoïde dense.

Les viscères abdominaux peuvent être atteints, en particulier le tube digestif:

- hernie diaphragmatique
- sténose du cardia accompagnée d'une dilatation oesophagienne.
- diverticule colique
- diverticule de Meckel (SMITH 1962 - BLANCK 1964)
- diverticule véritable de l'appendice (SCHÄRER 1962)

ont été, mais rarement, décrits.

Dans notre observation n° 5, nous avons noté une sténose pylorique revêtant histologiquement la structure d'un hamartome. Il semble que ce soit la première fois qu'une telle constatation ait été faite.

Par contre, les anomalies de rotation ou d'accolement du péritoine sont plus fréquentes, réalisant un mesenterium commune ou un défaut d'accolement du colon.

Histologiquement, l'intestin grêle est le siège d'une hyperplasie de la muqueuse qui se plicature, car l'intestin reste de calibre normal.

Le foie présente, outre une lobulation anormale surnuméraire, des anomalies d'ordre histologique.

Il existe des cellules hépatiques groupées en cordons anormaux, apparaissant isolées, sans relation avec le parenchyme normal environnant. Ils apparaissent comme des éléments surnuméraires et n'ont pas de disposition anatomique spécifique à l'intérieur des lobules hépatiques. Ces cordons de cellules hépatiques présentent de nombreux thrombi biliaires intracaniculaires ; on note parfois une organisation de cellules hépatiques en tubules autour de ces canalicules biliaires anormaux (MARIN-PADILLA).

Il n'a pas été noté d'atrésie des voies biliaires, ni de malformation de la vésicule biliaire qui peut être longue et remplie d'une bile épaisse.

Le pancréas peut être le siège d'un mélange de lobules sains et anormaux. Les acinis, de formes irrégulières, et les canaux excréteurs peuvent être dilatés, la lumière étant remplie par un matériel mucoïde parfois épaissi. Le parenchyme pancréatique d'amont subit une involution secondaire à cette obstruction canaliculaire. Les îlots de Langerhans peuvent contenir des acinis de pancréas exocrine. Quelques acinis peuvent également être au contact des nerfs ou même dans le péri-nerve. Dans les lobules touchés, les zones les plus atteintes sont centrales. D'autre part, le pancréas peut être le siège de rates accessoires, nettement individualisées par une capsule conjonctive, surtout au niveau de sa partie caudale. Rappelons que notre observation n° 5 a permis de constater des plages de parenchyme splénique hétérotopique à l'intérieur du pancréas ; les 2 tissus, splénique et pancréatique, n'étaient séparés l'un de l'autre par aucune capsule, leurs éléments s'entremêlant intimement ; les acinis pancréatiques juxtant ce tissu splénique étaient tatoués de pigments hémossidériniques (Perls +). Ce fait, dont l'interprétation embryologique nous paraît d'ailleurs délicate, n'a été relevé dans aucune autre observation. Par contre l'embryologie semble expliquer les rates accessoires bien encapsulées au niveau du pancréas. Celui-ci naît de 3 bourgeons duodénaux, l'un dorsal, les

deux autres ventraux ; la rate naît d'une masse mesenchymateuse du mésogastre dorsal. Il est concevable de penser qu'il y ait eu un défaut de migration aboutissant aux anomalies précitées.

Le parenchyme splénique est histologiquement normal, des plages de tissu splénique hétérotopique ont été décrites dans le pancréas, le fondus gastrique, la glande surrénale gauche ; inversement SMITH d'une part, BLANCK d'autre part, ont décrit des îlots de tissu pancréatique hétérotopique à l'intérieur des rates accessoires.

L'appareil urogénital est également le siège de nombreuses malformations.

Les reins gardent souvent une lobulation foetale très nette. Ils sont également le siège de kystes dont le nombre, la taille et l'origine sont variables.

Des microdissections rénales ont été effectuées d'abord par E. POTTER et V. OSATHANONDH au cours de leur étude sur la pathologie des reins polykystiques.

Rappelons que ces auteurs décrivent quatre types de polykystose rénale :

- le type 1, secondaire à une hyperplasie de la portion interstitielle des tubes collecteurs s'observe uniquement chez l'enfant et s'associe presque constamment à une fibrose hépatique congénitale. D'autres dysplasies kystiques peuvent s'observer, en particulier au niveau du pancréas ou du poumon.
- le type 2, secondaire à une inhibition de l'activité de l'ampoule du bourgeon urétéral : le bourgeon urétéral, après sa division et sa pénétration dans le blastème metanéphrogène, est incapable d'induire le développement des néphrons. Cette dysplasie peut être uni ou bi-latérale, totale ou partielle, et ne s'accompagne pas de lésions hépatiques.
- Dans le type 3, les anomalies siègent au niveau des tubes collecteurs dérivés du bourgeon uretéral, mais aussi au niveau des né-

phrons et du conjonctif, dérivés du metanephros. Cette lésion est évolutive, le plus souvent bilatérale, s'observe chez l'enfant, comme chez l'adulte, et peut s'accompagner d'autres dysplasies en particulier hépatique. C'est à ce type qu'appartiennent les polykystes de la Trisomie 13.

- le quatrième groupe correspond aux polykystoses secondaires aux obstructions urethrales de la vie foetale. Il s'agit de kystes glomerulaires qui ne sont pas des dysplasies mais des dystrophies.

BARTMAN J. et BARRACLOUGH étudièrent également un cas de Trisomie 13 par microdissection des reins, sans, semble-t-il, avoir eu connaissance des travaux de E. POTTER. Dans ce cas, les kystes étaient développés au dépens des glomerules et des tubes collecteurs, tout en respectant les tubes contournés et l'anse de Henle. Cet aspect correspondrait en fait, d'après les travaux de E. POTTER, à une obstruction urethrale ; l'hypothèse d'une origine dystrophique est encore étayée par la présence de lésions de néphrite interstitielle chronique à gauche et de pyelonéphrite à droite.

D'autres auteurs ont rapporté des cas d'hydronéphrose ou de dilatations kystiques glomérulaires, mais sans jamais préciser l'état de l'urethre, dont la vérification est fréquemment omise en cours de nécropsie.

Les polykystoses rénales de la Trisomie 13 répondent donc au type 3 de la classification de E. POTTER, mais un certain nombre sont peut-être secondaires à une obstruction uréthrale (type 4).

On a par ailleurs, rapporté des duplications rénales avec duplication du bassin et des uretères, des reins en fer à cheval, des rétrécissements de la jonction uretero vesicale. La vessie peut être le siège de pseudo tumeurs polypoïdes (GAUDIER et Coll.)

Chez le garçon, outre la cryptorchidie, déjà signalée, on note une hypertrophie scrotale, une hypoplasie testiculaire. La

palmatrice penoscrotale semble fréquente ainsi que l'hypospadias, par contre l'atrophie de la verge est rare.

Chez la fille : l'utérus est souvent bifide, parfois associé à un col et à un vagin également bifides. MARIN-PADILLA relate le fait d'une trompe de Fallope possédant 2 lumières. Aucune anomalie histologique n'a été notée. D'autre part, les gonades ne semblent pas touchées. Ces duplications correspondent à des anomalies de fusion des canaux de Muller.

Les glandes surrénales sont souvent le siège d'anomalies. Dans 1 cas, on retrouvait près des ovaires, deux nodules de tissu surrénalien.

Histologiquement, les glandes et les nodules présentaient des plages " cytomégaliqes " voisinant avec des zones normales (MARTIN-PADILLA). Le plus souvent, ces plages "cytomégaliqes" se sont pas retrouvées; mais par contre, l'aspect immature des surrénales est fréquent.

L'étude du squelette montre une ossification défectueuse responsable des lacunes au niveau du crâne.

Par ailleurs , la peau et les glandes mammaires sont normales dans toutes les observations étudiées.

Pour conclure ce tableau anatomique, nous pouvons constater que les malformations paraissent être la conséquence de perturbations survenant au cours de l'embryogenèse entre la 5ème et la 6ème semaines :

- fusion défectueuse des bourgeons faciaux
- absence de clivage du prosencéphale et arhinencéphalie
- fermeture incomplète de la capsule optique
- perturbations dans le développement des canaux de Muller
- défaut de cloisonnement du coeur.

Ces anomalies de développement semblent porter sur les ébauches mésodermiques.

MARIN-PADILLA et Coll. rattachent au chromosome surnuméraire la formation en excès de tissus normaux (Hexadactylie), l'élaboration de tissus anormaux (Reins - foie) et les troubles de l'induction eux-mêmes responsables de malformations (arhinencéphalie).

En fait, quel est le rapport exact entre ces constatations et la chromosome surnuméraire ? Le problème reste entier.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic de Trisomie 13 est souvent soupçonné lorsque le tableau clinique est suffisamment évocateur. L'établissement du caryotype est néanmoins nécessaire en raison d'erreurs de diagnostic possibles :

- les ulcérations cutanées du vertex ne sont pas spécifiques de la maladie.
- la polydactylie est habituellement une malformation héréditaire dominante ; mais elle peut aussi être récessive ou sporadique sans forcément évoquer une Trisomie 13 (Syndromes d'Ellis-Van-Creveld, de Bardet-Biedl ...)
- Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas de diagnostic clinique, signalons le caractère non spécifique de l'arhinencéphalie et de l'holoprosencéphalie. Toutefois, selon BISHOP, lorsque l'holoprosencéphalie s'accompagne d'anomalies extra-crâniennes, il s'agit d'une Trisomie 13.
- La Trisomie 18, découverte en 1960 par EDWARDS présente des analogies avec la Trisomie 13 et peut, de ce fait, rendre le diagnostic parfois plus délicat. En fait, il existe chez les sujets porteurs de cette aberration : un palais ogival, un micrognatisme, une petite bouche, une implantation basse des oreilles, des modifications dermatoglyphiques, une cardiopathie, que l'on peut rencontrer au cours d'une Trisomie 13. Ce qui en fait sa caractéristique, ce sont : une scaphocéphalie , des oreilles à extrémité supérieure triangulaire ou "oreilles de faune"; au niveau des mains un axe d'inclinaison cubitale, une flexion des doigts avec un index et un 5ème doigt recouvrant les 2ème et 3ème doigts. L'hexadactylie n'a été signalée qu'une seule fois.

Les dermatoglyphes mettent en évidence au moins 6 arches sur les pulpes digitales (UCHIDA).

- WILSON et Coll. (1968) décrivent un syndrome de Rubinstein-Taybi chez 2 enfants, associant : microcéphalie avec nez long et busqué, pli palmaire transverse, fente palpébrale antimongoloïde, anomalies d'implantation des oreilles, doigts courts et pieds longs. Dans un cas le caryotype était normal, dans l'autre, il s'agissait d'une Trisomie 13.
- Par contre , MILLER-SELDEN (1967) rapportent le cas d'un sujet ayant les caractères cliniques d'une Trisomie 13 avec arhinencéphalie, encéphalocèle et un caryotype normal. Une observation identique avait été faite en 1964 par MARSHALL et Coll.

A l'opposé de la Trisomie 13, rappelons qu'il existe ce que l'on appelle un "contretypé" caractérisé par un phénotype particulier D_r et par un caryotype montrant la présence de 46 chromosomes dont un D en anneau (LEJEUNE et Coll. 1968) Il s'agissait cliniquement d'enfants, nés de parents normaux, n'ayant pas subi de rayonnements ionisants particuliers, non consanguins, et d'âge moyen, qui présentent un retard mental important et une dysmorphie différente de celle de la Trisomie 13. Le phénotype D_r associe :

- une microcéphalie avec hypertélorisme vrai, associé à une saillie du massif naso-frontal, effaçant l'ensellure nasale, déterminant une sorte de "profil grec";
- une atteinte oculaire allant de la simple heterochromie à la microphthalmie;
- des oreilles grandes avec gouttière profonde de l'hélix et lobule très charnu ;
- une tendance à l'oligodactylie ;
- des incisives inclinées en avant.

L'analyse du caryotype révèle la présence de cellules

(46 Xy , - D + D_r) et (45, Xy, - D)

ASSOCIATIONS A LA TRISOMIE 13

EFFETS INTERCHROMOSOMIQUES

La Trisomie 13 peut s'associer à des maladies générales et à d'autres aberrations chromosomiques.

Outre les maladies infectieuses banales qui sont souvent une cause de décès dans les Trisomies 13, nous avons relevé dans la littérature une association à une maladie généralisée d'inclusions cytomégaliqes (CONCA et Coll. en 1968) ; une association avec une leucémie (ZUELGER en 1968) ; une association enfin à une thrombocytopénie en 1965 par MEHES et Coll.

L'association de plusieurs aberrations chromosomiques fait intervenir l'effet interchromosomique.

Les associations de Trisomie 13 et Trisomie 21 sont connues depuis 1963 ; en effet à cette date, BECKER et Coll. observaient chez un garçon de 4 ans une Trisomie D et une Trisomie G. Il présentait un faciès mongoloïde, un palais ogival, une implantation basse des oreilles, des doigts courts et écartés, un pli palmaire unique, des pieds plats, un retard mental avec un Q.I. évalué à 62 ; les dermatoglyphes étaient typiques de Trisomie 21. Les parents étaient normaux.

L'association à une Trisomie 13 d'un petit acrocentrique surnuméraire (21 ou 22) , sans aucun stigmate de Trisomie 21 a été décrit par GUSTAVSON et Coll. en 1962.

L'association Trisomie 13 et Trisomie 15 n'est pas connue sauf à l'état de mosaïque.

L'association Trisomie 13 et aneuploïdie sexuelle a été rencontrée :

- trisomie 13 et syndrome XXY (LEJEUNE 1960 et TIEPOLO et Coll.en 1967)
- Trisomie 13 et syndrome de Turner haplo X en mosaïque (STAHL 1966)
- Trisomie 13 et syndrome XX yy : le caryotype s'inscrivant 47 , XX yy , D - , D - , t (Dq Dq) + (GILGENKRANTZ et Coll.1970).

Les associations malformatives affectant un seul individu ou les membres d'une même fratrie ne peuvent être dues au hasard seul et soulèvent l'hypothèse d'un effet interchromosomique. Celui-ci a été remarqué par LEJEUNE (1963) à la suite d'observations de malségrégation des chromosomes sexuels dans la descendance des porteurs d'une translocation équilibrée.

CONCLUSION

Nous avons rapporté 6 cas de Trisomie 13, cela représente 0,8 % des malades qui ont subi en Génétique un examen caryotypique.

Parmi les malades présentant des aberrations chromosomiques le pourcentage des Trisomies 13 est de 4 %.

- Nous avons été frappée par la découverte de 5 cas de Trisomie 13 en été et automne 1969.
- Il s'agit de Trisomies 13 libres et homogènes dans 5 cas, le 6ème cas étant une translocation de novo.
- Cliniquement : le phénotype aujourd'hui bien établi correspond chez nos malades au tableau classique de la Trisomie 13.
- L'étude anatomique d'une des observations a permis de déceler la présence d'une sténose pylorique avec hamartome. Il semblerait que cette malformation n'ait pas été décrite jusqu'alors chez ces polymalformés.

La plupart des Trisomies 13 sont éliminées spontanément au cours de la gestation et plus particulièrement au cours de la 4ème et 5ème semaines.

L'intérêt de l'étude de ces malades est bien sûr la recherche d'une translocation familiale dont dépendra le pronostic des grossesses ultérieures.

BIBLIOGRAPHIE

- ADELMANN H.B, the problem of cyclopia,
... Quart. Rev. Biol. 1936 tome 2 p. 161 - 182
1936 tome 2 p. 284 - 304

- ANDRE - THOMAS - GRUNER J.,
cas de microcéphalie avec malformations diverses,
... Ann. Med. 1951 tome 52 p. 5 - 31

- ANDRIESCU F. - MARINESCU M.,
Considérations sur un cas de syndrome trisomique 13 - 15
... Pediatria (Buc) 1965 tome 14 p. 39 - 43

- ATKINS L. - ROSENTHAL M.K.,
Multiple congenital abnormalities associated with chromosomal trisomy
... New. Eng. J. Med. 1961 tome 265 p. 314 - 318

- ATKINS L. et coll.,
Probable 3/13 - 15 chromosome translocation with D. trisomy syndrom.
... J. Pediat nov, 1965 tome 67 p. 874 - 7

- BAIN A.D. et coll.,
Normal trisomy 13 - 15 mosaïcism into two infants,
... Arch. Dis. Child 1965 tome 40 p. 442 - 5

- BARTHOLIN T.,
Historiarum anatomicarum rariorum Centurion
... Copenhage P. Hakü 1657 tome 3 - 4

- BARTMAN J. BARRACLOUGH G.,
Cystic dysplasia of the kidneys studied by microdissection in a case
of 13 - 15 trisomy
... J. Path. Boet 1965 tome 89 p, 233 - 238

- BECAK W. BECAK M.L. SCHMIDT B.J.,
Chromosome trisomy of group 13 - 15 in 2 cases of genralised congenital
analgesia
... Lancet 1963 tome 1 p, 664 - 665

- BECKER K.L. BURKE E.L. ALBERT A.,
Double autosomic trisomy (D - trisomy and Mongolism)
... Proc. Mayo. Clin 1963 tome 38 p, 242

- BERLOT (Anne - Marie NOLOT, Mme),
Consideration sur un cas de Trisomie avec anomalies gonadiques,squelet-
tiques et neurologiques,
... These Med. Lyon 1967 N° 129

- BLANCK C. et coll., Trisomy 13 - 15
Report of a case with clinical cytogénétic and pathologic findigs.
... Acta. Path. Microbial. Scand 1954 tome 60 p, 36 - 46

- BLUM N. et coll.,
2 cas de trisomie 13 avec persistance de l'hémoglobine embryonnaire Gower 2.
... Ann genet Paris 1967 tome 10 p. 138 - 40

- BUHLER von E. BODIS I. ROSSIER R. STALDER G., Trisomie 13 - 15 mit cebocephalie.
... Ann Paediat. (Bâle) 1962 tome 199 p. 198 - 205

- CABANNE F. MICHIELS R. DUSSERRE C. BASTIEN H. JUSTRABO E.,
Trisomie 13 et lésions des gros vaisseaux de la base du coeur.
... Ann. Anat. Path 1967 tome 12 p. 311 - 342

- CAGIANUT B. et coll., Manifestations oculaires dans la Trisomie 13
... Bull soc ophtal, Paris 1965 tome 78 p. 452 - 464

- CLAUDE N., Contribution à l'étude de la trisomie 13,
... These PARIS 1965 N° 370

- COGAN D.G. KVVABARA T., Ocular pathology of the 13 - 15 Syndrom.
... Arch ophtal 1964 tome 72 p. 246 - 253

- COHEN M.M. et coll.,
Trisomy D₁ with two D - D translocation chromosomes Report of a case.
... AMER J. Dis. Child. 1968 tome 115 p. 185 - 90

- CONCA L, MARZETTI G. BRUNI et coll.,
Trisomy 13 associated with generalized cytomegolic inclusion disease.
... MINERVA - PEDIAT 1968 tome 20 - 33 p. 1640 - 1649,

- CONEN P.E. PHILLIPS K.G, MAUTNER L.S.,
Multiple developmental anomalies and Trisomy of 13 - 15 group chromosome
("D" Syndrome)
... Canad. Med. Ass. J. 1962 tome 87 p. 709 - 712

- CONEN P.E. ERKMAN B. MATAXOTON C.,
The "D" Syndrome, Report of four trisomy and one D/D translocation case.
... Amer J. Dis. Child 1966 tome 111 N° 3 p. 236 - 247

- CONEN P.E. ERKMAN B.,
Frequency and occurrence of chromosomale Syndromes
1) D Trisomy 2) E Trisomy
... Amer J. Hum. Genet 1966 N° 4 p. 374 - 386

- CORNU G. et coll.,
Trisomy 17 - 18 and trisomy 13 - 15 in the african child
... J - trop. Med. hyg. 1968 tome 71 p. 105 - 109

- DEMYER W. ZEMAN W. PALMER C.B.,

Familial alobar holoprocencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate. Report of a patient with 46 chromosome.

... NEUROLOGY 1963 tome 73 p. 913 - 918.

- DEMYER W. et coll.,

The face predicts the brain : diagnostic significance of median facial anomalies of holoprocencephaly

... Pediatrics 1964 tome 34 p. 256 - 263,

- DEMYER W.,

A 46 chromosomes cephalopachy with remarks on the relation 13 - 15 Trisomy to holoprocencephaly.

... Ann l'edat (Bâle) 1964 tome 203 p; 169 - 177.

- DIEBOLD J. BOUE J.G. FAYOT - PETITMAIRE M. REYNES M. BEGUE R.,

Trisomie 13 - 15. Etude anatomopathologique d'une forme rare avec ethmocephalie

... Arch. ANAT. PATH PARIS 1967 tome 15 p. 277 - 287

- DILL F.J. MILLER J.R., Di trisomy syndrom with a translocation

... comm. person. 1963.

- ENDO A. et coll., Trisomy and D - G translocations in brothers,

... New-Eng J. Med. 1968 tome 15 p. 278 - 397,

- ERKMAN B. BASRUR V.R. CONEN P.E.,

D/D translocation, "D" Syndrome, Report of 3 cases,

... J. Pediat 1965 tome 67 N° 2 p. 270 - 282.

- EVERS J. et coll., Severe toxemia, hydramnios, and trisomy 13 - 15.

... NEVERL, T - VERLOSK 1967 tome 67 p. 395 - 7

- FINE R.N. WOOWANG M.Y.F. HEATH C.W.,

Nuclear projections of neutrophils in the 13 - 15 trisomy syndrom.

... Pediatrics 1965 tome 35 p. 712 - 714.

- FRANCOIS J, MATTON von LEUVEN M,th,, Microphthalmie et trisomie D,
... Bull. Soc. Belge ophtal. 1964 tome 137 p. 294 - 302.

- GARSON O.M. et coll.,
Double autosomal trisomy and mosaicism for three cell lines in man coexisting trisomy 13 - 15, trisomy 17 - 18 and a minority cell lines trisomic for a chromosome of the both group,
J. Med. Genet 1969 tome 6 p. 209 - 15

- GAUDIER B., Une nouvelle observation de trisomie 13,
... Pediatrie Mars 1968 N° 2

- GENOIS C.,
Trisomie 13, étude clinique, anatomique et cytogenatique.
... These Med. LILLES 1967 - 1968 N° 43.

- GERALD P. MILLER J. WARNER S., Trisomie 13 - 15
... commun. person.

- GINSBERG J. PERRIN E.V.D.,
Ocular manifestations of 13 - 15 trisomy, Report of a case with clinical, cyto genetic and pathological findings,
... Arch. ophtal. 1965 tome 74 p. 487 - 495.

- GILGENKRANTZ S. GRILLIAT J.L. VAUTRIN D. PLOUVIER B. CABROL C.,
Syndrome 47 xxyy 13-, 14-, t (13 q 14 q)
... Ann genet 1970 tome 13 - III p. 201 - 206

- GOODMAN R.W. KAUFMAN B.N.,
A 13 - 15 trisomy with clinical features of the 16 - 18 trisomy,
... Amer J. Dis child 1962 tome 104 p. 570,

- GUSTAVSON K.H. et coll.,
Immunoglobulins in 13 - 15 trisomy Syndrom due to a translocation,
... ACTA. PEDIAT SCAND 1968 tome 57 , 5 p. 436 - 440

- HECHT F. et coll.,
The radiologic phenotype of the D trisomy Syndrom. Abnormalities of the ribs and pelvis.
... J. Ped 1965 tome 67 p. 870 - 4

- HECHT F. MAGENIS R. LYONS R. THOMPSON H., translocations in the D trisomy Syndrom,
... Ann GENET 1966 tome 9 p. 155

- HECHT F. et coll.,
Phenotypic differentiations of autosomal chromosomal abnormalities. Anomalies on the gross radiologic autopsy cellular and molecular levels in the D trisomy syndrom,
... ALABAMA J. Med. SCO. 1966 tome 3 p. 489 - 92

- HEIMANN K., Microphthalmos syndrome und 13 - 15 trisomy,
... Ber. dtsch. ophtal. GES 1964 tome 32 p. 8

- HEMET et coll., Trisomy 13 from a structural observation,
... Ann. Anat. Path. 1967 tome 12 p. 101 - 4

- HUENS E.R. HECHT F. KEIL J.V. MOTULSKY A.G.,
Developmental hemoglobin anomalies in a chromosomal triplication : D, Trisomy.
... Proc. nat. Acad. Sci (Wash) 1964 tome 51 p. 89,

- HUENS E.R. LUTZNER H. HECHT F.
Nuclear abnormalities of the neutrophils in D, trisomy syndrom,
... Lancet 1964 tome 1 p. 589 - 90.

- INGALLS T.H. et coll.,
Trisomy and D-G translocation mosaicism in brothers.
... New - Eng J. Med. 1968 tome 278 p. 10 - 4.

- ISHMAEL J. LAURENCE K.M.,
A probable case of incomplete trisomy of a chromosome of the 13 - 15 group.
... J. Med. GENET 1965 tome 2 p. 136.

- IUCHI I. et coll.,
Abnormal patterns of hemoglobin and intra-erythrocyte enzymes in a case of D trisomy.
... Med. Biol. (Tokyo) 1965 tome 71 p. 121 - 126.

- JACOBSEN P. DUPONT A. MIKKELSEN M.,
Translocation in the 13 - 15 group as a cause of partial trisomy and spontaneous abortion in the same family.
... Lancet 1963 tome 2 p. 584 - 5.

- JAMES A.E. BELCOURT C.L. ATKINS L. JANOWER M., Trisomy 13 - 15.
... Radiology 1969 tome 92, 1 p. 44 - 49.

- JONGBLOET P. WINCKEL H. VAN ADRIAENSSSENS K. HOOFT C.,
Sporadic D Trisomy with translocation D/D.
... Helv - paediat Acta 1964 tome 19 p. 121

- KAHN C., Trisomies 13 - 15 et 16 - 18
... These NANCY N° 50 1964

- KAKULAS B.A. ROSMAN N.P.,
13 - 15 Trisomy in 8 cases of arhinencephaly
... Lancet 1965 tome 2 p. 717 - 718

- LAFOURCADE J. et coll., Trisomie 13 - 15
... Revue du Praticien 1964 tome 14 p. 1636

- LAFOURCADE J. BOCQUET L. CRUVEILLER J. SARAVY M. BERGER R. LEJEUNE J.
HUET de BAROCHEZ Y. TURPIN R.,
Aberrations chromosomiques et maladies humaines, Contribution à l'étude anatomique de la Trisomie 13.
... Bull. Soc. Med. PARIS 1964 tome 115 N° 5 p. 383

- LAFOURCADE J. RETHORE M.O.,

Les dermatoglyphes et maladies humaines par aberrations chromosomiques.

... Journées PARIS de pédiat 14 - 15 octobre 1967

... Edit. Flammarion PARIS 1967 p. 87 - 111

- LEE C.S.N. et coll.,

The D Trisomy Syndrome ; 3 subjects with unequally advancing development

... Bull Johns Hopkins 1966 tome 118 N° 5 p.374-394

- LEJEUNE J. GAUTIER M. TURPIN R.,

Le mongolisme, premier exemple d'aberration autosomique humaine,

Ann. genet 1959 tome 1 p. 41 - 49

- LEJEUNE J. et coll.,

Translocation familiale 2/22, Association à un syndrome de Turner Haplo X

... Ann. genet PARIS 1963 tome 6 p. 3

- LEJEUNE J. et coll.,

Familial segregation of a 5/13 translocation determining partial monosomy and a trisomy of the short arm of the 5 chromosome "catcry" disease and its reciprocal.

... C.R. Acad. Sci PARIS 1964 tome 258 p. 5767 - 70

- LEJEUNE J. LAFOURCADE J. BERGER R.,

Les aberrations autosomiques. Chromosomes et Cancers, 20e Congrès de l'association des Pédiatres de langue française à Nancy.

... Exp. Sc. Fr. PARIS 1965 tome 3 p. 221 - 241

- LEJEUNE J. TURPIN R., Les chromosomes Humains.

... Gauthier Nillars Ed. PARIS 1965

- LEJEUNE J. LAFOURCADE J. BERGER R. CRUVEILLER J. RETHORE M.O. DUTRILLAUX B. ABONY D. JEROME H.,

Phenotype Dr étude de trois cas de chromosome D en anneau

... Ann. genet II juin 1968 tome 2 p. 79 - 87

- LEVIN S.E. WILTON E., Trisomy D in a Bantu child,
... Afr. Med. J. 1966 tome 40 N° 7 p, 144 - 146

- LUBS H.A. KOENIG U.E BRANDT I.K., Trisomy 13 - 15 a clinical syndrom,
... Lancet 1961 tome 2 p, 1001 - 1002

- LUTZNER H.A. HECHT F.,
Nuclear anomalies of the neutrophil in a chromosomal triplication ;
the D trisomy syndrome, An electron microscopic study,
... Lab. Invest 1966 tome 15 N° 3 p, 597 - 605

- MAGENIS R.E. et coll.,
Trisomy 13 syndrom : studies of parental age, sex, tzyio and survival.
... J. Pediat 1968 tome 73 p, 222- 228

- MARDEN P.M. et YUNIS J.J.,
Trisomy D in a 10 year old girl. Normal neutrophil and fetal hemoglobin,
... Amer. J. dis. child. 1967 tome 114 p, 662 - 664

- MARIN - PADILLA M. HOEFNAGEL D. BENIRSCHKE K.,
Anatomie and histophathologie study of 2 cases of D Trisomy
... Cytogenetics 1964 tome 3 p, 258 - 284

- MARSHALL R. NEWHAM R.E. RAWSTRON J.R.,
Features of 13 - 15 trisomy syndrome with normal karyotype,
... Lancet 1964 tome 1 N° 7 p, 332 - 556

- MASTERSON J.G. et coll., Trisomy D₁ (PATAU'S Syndrome)
... J. Irish med. Ass. 1968 tome 61 p, 195 - 200

- MEHES K. BATA G.,
Congenital thrombocytopenia in 13 - 15 trisomy,
... Lancet 1965 tome 1 p, 1279

- MERGER R.,
A propos de 16 cas d'avortements spontanés par anomalies chromosomiques,
... Pres. med. 1968 N° 36 p. 1717 - 1720

- MILLER J.Q. PICARD E.H. ALKAN M.K. WARNER S. GERALD P.S.,
A specific congenital brain defect in 13/15 trisomy
... New-Eng J. Med. 1963 tome 3 p. 120 - 124

- MILLER J.Q. PICARD E.H. ALKAN M.K. GERALD P.S.,
Neurologic manifestations of 13 - 15 trisomy. A chromosome anormality in arhinencephalie.
... Trans. Amer neurol. Ass, 1962 tome 87 p. 51 - 56

- MILLER J.Q. SELDEN R.F.,
Arhinencephaly, encephalocele and 13 - 15 trisomy syndrome with normal chromosome
... Neurology 1967 tome 17 p. 1087 - 1091

- MOTTET N.K. JENSEN H.,
The anomalous embryonic development associated with trisomy 13 - 15
... Amer . J. clin. Path. 1965 tome 43 N° 4 p. 334 - 347

- NAIR N.S. VIMALANAYAR T.C., D Trisomy Syndrome, Report of a case
... Indian. J. Pediat 1965 tome 32 p. 194 - 196

- NAUD G. LEGENDRE P., Trisomy 13 - 15 Syndrome de PATAU.
... Arch. franc Pediat 1965 tome 22 N° 9 p. 1121

- NIEMANN N. PIERSON M. GILGENKRANTZ S. OLIVE D. KAHN C.L., La Trisomie 13
... Arch. franç. Pediat 1964 tome 21 p. 661 - 686

- NORMAN R.H.,
Neuropathological findings in trisomie 13 - 15 and 17 - 18 with special reference to the cerebellum,
... Developp. Med. Child. Neurol. 1966 tome 8 N° 2 p. 170 - 177

- NORTH CUTT R.C.,
Multiple congenital anomalies in a negro infant with 13 - 15 Trisomy,
... Sth. Med. J. (Bghom, Ala) 1962 tome 55 p. 385 - 389

- OILAWA K. GROMULTS J.M. HIRSHHORN K. NOVINS J., 13 - 15 Trisomy with translocation
... Hum. Chromos. news1 1962 tome 7 p. 11

- OSATHANONDH V. and POTTER E.L., Pathogenesis of polycystic Kidneys
... Arch. Path. mai 1964 tome 77 N° 5 p. 459 - 512

- PATAU K.,
The identification of individual chromosome especially in man,
... Amer. J. Hum Genet 1960 tome 12 p. 250

- PATAU K.,
Chromosome indentification and the Denver report,
... Lancet 1962 tome 1 p. 933.

- PATAU K. SMITH D.W. THERMAN E. INHORN S.L. WAGNER H.P.,
Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome,
... Lancet 1960 tome 1 p. 790

- PATAU K. THERMAN E. SMITH D.W. INHORN S.L., 2 new cases of D Trisomy in man,
... Hereditas 1961 tome 47 p. 239 - 242

- PATAU K. SMITH D.W. THERMAN E.M. INHORN S.L. DEMARS R.I., The D Trisomy syndrome,
... J. Pediat 1962 p. 326 - 341

- PENROSE L.S.,
Dermatoglyphie patterns in large acrocentric trisomy,
... J. ment. Defic. res. 1966 10 part tome 1 p. 1 - 18

- PIAZZI G. LAZZARI R., Trisomy 13 - 15 : Presentation of a cases
... Clin. Pediat (Bdogne) 1965 tome 47 p. 302 - 304

- POWARS D. ROHDE R. GRAVES D.,
Foetal Haemoglobin and neutrophil anomaly in the D Trisomy Syndrome,
... Lancet 1964 tome 1 p. 1363

- ROCH C. PETRUCCI BARBER A.,
Studies of the development of the eye in the 13 - 15 trisomy syndrome,
... Amer J. ophtal 1965 tome 60 p. 6

- ROSENFELD R.L. BREIBART S. ISAACS H.,
Trisomy of chromosom 13 - 15 and 17 - 18 its association with infantile
arterio Sclerosis.
... Amer J. Med. Sci 1962 tome 244 p. 763

- SABATINI R. VAILLAUD J.E. DUTRUGE J. LAURENT C. SARROUY C.H.,
Un signe d'orientation dans le diagnostic de trisomie 13 : l'aplasie cutanée
du vertex.
... Ann. Pediat 1966 tome 13 N° 26 - 27 P. 6, 7, 644

- SAGER C.A., On the characteristics of trisomy 13 - 15
... Arch. Kinderheilk 1966 tome 174 N° 1 p. 66 - 70

- SARAUX H. LAFOURCADE J. LEJEUNE J. DHERMY CRUVEILLER J. TURPIN R.,
La Trisomie 13 et son exclusion ophtalmologique,
... Arch. ophtal. PARIS 1964 tome 24 N° 7 p. 581 - 601

- SARROUY C. LAURENT C. SABATINI R. VAILLAUD J.C. DUTRUGE J.,
Trisomie 13 - 15 avec aplasie cutanée et osseuse du vertex
... Arch. franç. Pediat 1966 tome 23 N° 1 p. 102 - 103

- SENECAI J. BOGUAIS M.T. LEMAREC B., Trisomie 13
... Ann. Pediat 1968 tome 44/45 p. 2775 - 2783

- SERGOVICH F. MADRONICH J.S. BARR M.L. CARR D.H. LANGDON W.A.,
D Trisomy syndrome : a case report with a description of ocular pathology,
... Canada M.A.J. 1963 tome 89 p. 151

- SERGOVICH I. VALENTINE,
Chromosome aberration in 2159 consecutive new-born babies
... New - Engl. J. Med. 1969 tome 280 p. 851

- SHADE H. SCHOELLER L. SCHULTZE K.W.,
D Trisomie mit Kongenitaler myeloischer leukämie,
... Die Med. Welt, STUTTGART 1962 tome 50 p. 2690

- SHARER K. von HAUSCHTECK E. MUHLETHALER L.P., Trisomie syndrome D
... Helv. med. Acta 1962 tome 29 p. 423 - 424

- SHAW M.W. NISHIMURA F.,
Trisomy for a large acrocentric chromosome groupe (13-14-15)
... Human Chromosome New sletter 1961 N° 4

- SINGHDAVID CARR,
Avortements spontanés, constatations anatomiques et chromosomiques,
... Obst. and gyn. 1967 N° 6

- SMITH D.W., The 18 trisomy and D Syndromes,
... Pediat. cli. Amer 1963 tome 10 N° 2 p. 389 - 407

- SMITH D.W. PATAU K. THERMAN E. INHORN S.L. DEMARS R.I., The D trisomy syndrome
... J. Pediat 1963 tome 62 p. 326 - 347

- SNODGRASS G.J.A.I. BUTTLER L.F. FRANCE N.E. CRONE L. RUSSEL A.,
The D Trisomy Syndrom : an analysis of the 7 exemples,
... Arch. Dis. Child 1966 tome 41 N° 217 p. 250 - 261

- STAHL A. AUBERT C. ARROYO H. LUCIANI J.M.,
Translocotion familiale D-D associée à un syndrome de Turner XO/XX
... Ann. endocr. PARIS 1966 tome 27 p. 847

- TAYLOR A.I. et coll.,
Autosomal trisomy Syndroms : a detailed study of 27 cases of Edwards
syndrom and 27 cases of Edwards syndrom and 27 cases of PATAU'S syndrome.
... J. Med. Genet 1968 tome 5/3 p. 227 - 252

- TELLER W. PFEIFFER R.A.,
Die trisomie D (13 - 15) als Ursache multipler Abartungen.
... Z. Kinderheilk 1964 tome 89 p. 36 - 48

- THERMAN E. PATAU K. SMITH D.W. DEMARS R.I.,
The D Trisomy syndrome and XO gonadal dysgenesis in 2 sisters.
... Amer J. hum. Genet 1961 tome 13 p. 193 - 204

- TIEPOLO L. FRACCARO M. HULTEN M. LINDSTEIN J.,
Double anenploïdy 46 XXY D - D - E (D₁ D₁)
... Ann. Genet 1967 p. 10 - 114

- TOEWS H.A. et coll.
Cyclopia in association with D Trisomy and gonadal agenesis
... Amer J. obstet Gyn. 1968 tome 102 p. 53 - 56

- TOLKSDORF M. WIDEMANN H.R. HANSEN H.G. LEHMANN W.,
PATAV Syndrome mit trisomie D und D/D translocotion
... Med. Wett 1965 p. 2304 - 2307

- TOWNES P.L. DEHART G.K. HECHT F. MANNING S.,
Trisomy 13 - 15 in a male infant.
... J. Pediat 1962 tome 60 p. 528 - 532

- TRIDON P. LAXENAIRE M. GILGENKRANTZ (Mme S.) LEPOIRE J. ARNOULD G.,
Craniopharyngiome et translocation 13/15
... Rev. Neurol. 1960 p. 110

- TURPIN R. LEJEUNE J.,
Les chromosomes humains. Caractères normaux et variations pathologiques.
... Edit. Gauthier - Villars PARIS 1965

- TURPIN R. THOYER - ROZAT J. LAFOURCADE J. LEJEUNE J. CAILLE B. KESSELER A.,
Coïncidence de mongolisme et de syndrome de Klinefelter chez l'un et
l'autre jumeaux d'une paire monozygote,
... Pédiaterie LYON 1964 tome 19 p. 43

- UCHIDA I.A. PAIAV K. SMITH D.W.,
Dermal patterns of 18 and D Trisomy
... Amer J. hum. Genet 1962 tome 14 p. 345

- WALBAUM R., La Trisomy 13,
... Concours médical 1968 tome 26 p. 5111 - 5115

- WALZER S. GERALD P.S. BREAU G. O'NEILL D. DIAMOND L.K.,
Hematologie changes in the D Trisomy Syndrom.
... Pediatrics 1966 tome 38 p. 419 - 429

- WARBURG M. et MIKKELSEN M.,
A case of 13 - 15 Trisomy or Bartholin - PATAV'S Syndrome.
... Acta ophtal. 1963 tome 41 p. 321 - 334

- WILLARD D. SACREZ R. FRANCFORT J.J. RUCH J. OHREINS Fr Mme STOEENBER M.,
Trisomie D et pseudo - Trisomie D
... Revue de Pediaterie 1967 tome 4 p. 247 - 252

- WILSON M.G. et SCHOEDER M.D.,
Hemoglobin variations in D Trisomy syndrome.
... New - England J. Med. 1967 tome 277 p. 953 - 958

- WILSON M.G. et coll.,
Translocation normal mosaicism in D Trisomy
... Pediatrics 1967 tome 40 p. 842 - 6

- WILSON M.G.,
Rubinstein - Taybi and Trisomy syndrome,
... J. Pediat 1968 tome 73 p. 404 - 408

- WIRTH J., Trisomie D et pseudo trisomie D
... Thes Med. STRASBOURG 1968 N° 138

- YANOFF M. et FRAZER W.C. SCHEIE H.G.,
Ocular findings in a patients with 13 - 15 Trisomy.
... Arch. Ophtal 1963 tome 70 p. 372 - 375

- YUNIS J.J. HOOK E.B.,
Desoxyribonucleic Acid replication and mapping of the D chromosomes.
A study of 2 patients with partial Trisomy D.
... Amer J. Dis Child 1966 tome 11 N° 1 p. 83

- ZELLWEGER H. MIKAMO K. ABBO O.,
Two cases of multiple malformations with autosomal chromosomal aberration,
partial Trisomy D.
... Helv. Paed. Acta, 1962 tome 17 p. 290 - 300

- ZVELGER W.W. et coll.,
Evidence for a genetic factor related to leukemia genesis and congenital
anomalies. Chromosomal aberrations in pedigree of an infant with partial D
Trisomy and leukemia.
... J. Pediat 1968 tome 72 p. 367 - 376

